

Optimale Behandlungsstrategien des akuten Koronarsyndroms bei Patienten über 75 Jahre

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Claudia Theodora Werner, geb. Menzel

geboren am 09.11.1980 in Jena

Betreuer: Herr PD Dr. Tudor Constantin Pörner

Gutachter:

1. Herr PD Dr. Tudor Constantin Pörner, Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Jena
2. Herr PD Dr. Markus Richter, Klinik für Herz-und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Jena
3. Herr PD Dr. Holger H. Sigusch, Klinik für Innere Medizin I, Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau

Tag der öffentlichen Verteidigung: 15.01.2013

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	V
1 Einleitung	1
1.1 Akutes Koronarsyndrom	1
1.2 Besonderheiten der akuten Koronarsyndrome bei älteren Patienten	1
1.3 Demografische Trends und Epidemiologie der akuten Koronarsyndrome	2
1.4 Risikofaktoren	6
1.4.1 Hyperlipoproteinämie als Risikofaktor	7
1.4.2 Risikofaktor Diabetes mellitus Typ 2	8
1.4.3 Risikofaktor arterieller Hypertonus	10
1.4.4 Risikofaktor Adipositas	11
1.5 Pathogenese der akuten Koronarsyndrome	12
1.6 Diagnostik	19
1.6.1 Nichtinvasive Diagnostik	19
1.6.2 Invasive Diagnostik	21
1.7 Therapie	21
1.7.1 Perkutane Koronarangioplastie	22
1.7.2 Medikamentöse Therapie	23
2 Ziel der Arbeit	26
3 Methodik	27
3.1 Patientenkollektiv	28
3.2 Untersuchungsmaterialien	29
3.3 Methoden	29
3.3.1 Datenerhebung	29
3.3.2 Follow-up	33
3.3.3 Datenverarbeitung und statistische Auswertung	33
3.4 Literaturrecherche	34
4 Ergebnisse	34
4.1 Erfasste Risikofaktoren im Patientenkollektiv	34
4.2 Geschlechtsverteilung in den Altersgruppen	39
4.3 Vorerkrankungen im Patientenkollektiv	39
4.4 Initiale Ejektionsfraktion	41
4.5 Kreislaufstillstand	41
4.6 Klinischer Zustand bei Eintreffen in der Notaufnahme	41
4.7 Initialtherapie	43

4.8	Gefäßstatus und Umfang der Intervention	44
4.9	Erfassung des TIMI Risiko Skores	47
4.10	Intrahospitale Komplikationen	48
4.11	Medikation bei Entlassung	51
4.12	Follow-up über 12 Monate.....	54
4.13	Ökonomische Daten.....	56
4.14	Mit dem kardialen Tod assoziierte Faktoren.....	57
4.15	Zusammenhang zwischen Initialtherapie und Tod	58
4.16	Abhängigkeit der Behandlungskosten von der Therapiewahl.....	59
5	Diskussion der Ergebnisse	60
5.1	Patientencharakteristika	60
5.1.1	Geschlechtsverteilung in den Altersgruppen	60
5.1.2	Altersverteilung im Patientenkollektiv	61
5.1.3	Erfasste Risikofaktoren	62
5.1.4	Vorerkrankungen im Patientenkollektiv	63
5.2	Klinischer Zustand der Patienten	63
5.2.1	Allgemeinzustand	63
5.2.2	Kardiogener Schock.....	64
5.2.3	Initiale Ejektionsfraktion.....	64
5.2.4	Beatmung.....	65
5.2.5	TIMI-Risiko-Score.....	65
5.3	Gefäßstatus.....	66
5.4	Intrahospitale Komplikationen	67
5.5	Follow-up.....	68
5.6	Ökonomische Daten.....	71
6	Schlussfolgerung	72
	Literaturverzeichnis	74
	Abbildungsverzeichnis.....	98
	Verzeichnis der Grafiken	99
	Tabellenverzeichnis.....	101
	Abkürzungsverzeichnis	102
	Danksagung	103
	Lebenslauf.....	104
	Ehrenwörtliche Erklärung	106
	Anhang.....	107

Zusammenfassung

Im Jahr 2003 verstarben in Deutschland 64.229 Männer und Frauen an einem akuten Koronarsyndrom. Das durchschnittliche Sterbealter der Frauen lag bei 81 Jahren und das der Männer bei 72 Jahren. Patienten über 75 Jahre mit einem akuten Koronarsyndrom haben ein erhöhtes Risikoprofil (De Gregorio J et al. 1998; Tespili M et al. 2003). Die Koronarangiografie hat sich als das wichtigste Behandlungsverfahren bei akutem Koronarsyndrom durchgesetzt. Allerdings gibt es bisher wenig Daten und Empfehlungen bezüglich der Therapie von älteren Patienten. Ziel der vorliegenden Arbeit ist ein Vergleich der Mortalität nach akuter Intervention und der Mortalität ein Jahr danach zwischen invasiver und konservativer Behandlungsstrategie in dieser speziellen Risikogruppe. Außerdem werden ausgewählte Risikofaktoren für einen kardialen Tod sowie ökonomische Aspekte der Behandlungsstrategie untersucht. Die hier vorgelegte retrospektive Untersuchung umfasst 108 Patienten, die im Zeitraum Januar 2006 bis Dezember 2007 mit einem akuten ST-Hebungsinfarkt in der Klinik für Innere Medizin 1 des Universitätsklinikums Jena behandelt wurden. 12 Patienten (11,1 %) davon wurden konservativ behandelt. 91 Patienten (84,25 %) erhielten eine primäre Koronarangioplastie, bei 2 Patienten (1,9 %) erfolgte primär eine Lysetherapie. 3 Patienten (2,85 %) erhielten einen aortokoronaren Bypass.

29 Patienten (26,9 %) verstarben während des Krankenhausaufenthaltes. Bei 4 Patienten (3,7 %) kam es zu einem Re-Infarkt. Innerhalb der folgenden zwölf Monate musste 19 (26,3 %) der verbliebenen 79 Patienten aufgrund eines erneuten akuten Koronarsyndroms stationär behandelt werden. Diese Patienten wurden alle nochmals koronarangiographiert, bei 2 Patienten (2,8 %) wurde eine Bypass-Operation durchgeführt. 13 Patienten (18,1 %) verstarben. Demzufolge verstarben 42 von 108 Patienten innerhalb des Untersuchungszeitraumes.

Die Mortalität war dabei abhängig von der initial gewählten Therapiestrategie. Die Hälfte der konservativ behandelten Patienten verstarb noch innerhalb des Krankenhausaufenthaltes. Insgesamt überlebten 75 % der rein medikamentös therapierten Gruppe die zwölf Monate nach Infarkt nicht. Bei den Patienten, die invasiv behandelt wurden, zeigte sich eine deutlich niedrigere Rate an Todesfällen. Nur 23,9 % verstarben intrahospital. 14,9 % der Überlebenden verstarben innerhalb des 12-Monats-Follow-up. Unabhängig von der initial gewählten Therapie gab es Faktoren mit starker Vorhersagekraft für das Auftreten eines kardialen Todes im Verlauf. Dazu zählen ein kardiogener Schock zur

stationären Aufnahme, eine invasive Beatmung sowie eine reduzierte Ejektionsfraktion unter 40 Prozent.

Auch bei ökonomischer Betrachtung der Fälle gab es Unterschiede zwischen den gewählten Therapieoptionen. Während die konservativ behandelten Patienten durchschnittliche 5,7 Tage stationär behandelt wurden, lagen die Patienten der invasiven Therapiegruppe durchschnittlich 8,7 Tage im Krankenhaus. Hauptursache für diese Differenz ist die hohe Mortalität der ersten Gruppe. Für die konservative Behandlung ergaben sich Gesamtkosten von 3.382 ± 569 Euro. Die durchschnittlichen Kosten der invasiven Therapiestrategie betrugen 7.979 ± 1.481 Euro. Rechnet man die Kostenerstattung durch die Krankenkassen gegen, so bleiben dem behandelnden Krankenhaus 661 ± 345 Euro für eine konservative Behandlung und 359 ± 311 Euro für eine invasive Behandlung. Gesamtwirtschaftlich müssen allerdings die Therapiekosten in zuweisenden und nachbehandelnden Krankenhäusern mit berücksichtigt werden. Diese konnten in der hier vorliegenden Untersuchung nicht ermittelt werden.

Betrachtet man unterschiedliche Therapiestrategien bei Patienten über 75 Jahre mit akutem Koronarsyndrom, zeigt sich eine signifikante Überlegenheit der invasiven Therapie bezüglich der Mortalität. Auch die dem behandelnden Krankenhaus entstehenden Mehrkosten werden von den Krankenkassen adäquat vergütet. Weder Alter noch ökonomische Gründe sollten daher Einfluss auf die Therapieentscheidung haben.

1 Einleitung

1.1 Akutes Koronarsyndrom

Unter dem Begriff „Akutes Koronarsyndrom“ (ACS) werden die instabile Angina Pectoris, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod zusammengefasst (Antmann EM et al. 1999; Hamm CW und Braunwald E 2000).

Da die Übergänge dieser klinischen Formen fließend sind, hat es sich in den letzten Jahren durchgesetzt, Patienten anhand des EKG in die Gruppen mit ST-Streckenhebung (STEMI) und ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI und instabile Angina) zu unterscheiden (Hamm CW et al. 2004).

1.2 Besonderheiten der akuten Koronarsyndrome bei älteren Patienten

Fast 91 Prozent der 2003 in Deutschland verstorbenen Patienten waren 65 Jahre und älter. Die häufigste spezifische Todesursache in dieser Altersgruppe war dabei die koronare Herzkrankheit mit 148.641 Gestorbenen. Davon erlagen 64.229 Männer und Frauen einem akuten Koronarsyndrom (Statistisches Bundesamt 2006).

Die Überlegenheit der frühen invasiven Intervention beim akuten Koronarsyndrom gegenüber der konservativen Therapie konnte in den letzten Jahren in zahlreichen Studien gezeigt werden (FRISC II, TACTICS – TIMI 18, RITA- 3). Diese Studien beziehen sich allerdings auf jüngere Patienten. Es folgten Untersuchungen an Patienten im Alter von 75 Jahren und älter, nur teilweise werden Patienten ab 65 Jahre bereits in die Gruppe der „Älteren“ einbezogen (Alexander KP et al. 2007). Diese Arbeit bezieht sich daher auf die Patientengruppe ab einem Alter von 75 Jahren aufwärts.

Die Besonderheit der Patienten dieser Altersklasse stellt das erhöhte Risikoprofil dar. Ältere Patienten zeigten in Untersuchungen eine niedrigere Ejektionsfraktion, häufiger eine instabile Angina und öfter Mehrgefäßerkrankungen und Komorbiditäten als jüngere Patienten (Tespili M et al. 2003).

Dieses Patientengut hat eine erhöhte Rate an interventionsverbundenen Komplikationen, wie Tod, Notfall-Bypass-OP und PCI-induziertem Infarkt

(De Gregorio J et al. 1998). Das Hoch-Risiko-Profil spiegelt sich in der höheren Anzahl an Patienten mit erhöhtem TIMI Risk Score wider (De Servi S et al. 2004).

Im Klinikalltag wird man immer häufiger mit einer Patientengruppe in höherem Alter und mit erhöhtem Risikoprofil konfrontiert. Diese Arbeit soll bei der Erarbeitung einer optimalen Strategie der Behandlung des akuten Koronarsyndroms dieser Gruppe weiterhelfen.

1.3 Demografische Trends und Epidemiologie der akuten Koronarsyndrome

In Deutschland beträgt der prozentuale Anteil der über 80-Jährigen zurzeit etwa 3,8 Prozent. Für das Jahr 2050 wird eine Zunahme dieser Altersgruppe auf 12 Prozent erwartet - dies würde 9 Millionen Deutschen entsprechen (Statistisches Bundesamt 2006). Dies wird in Abbildung 1 grafisch dargestellt.

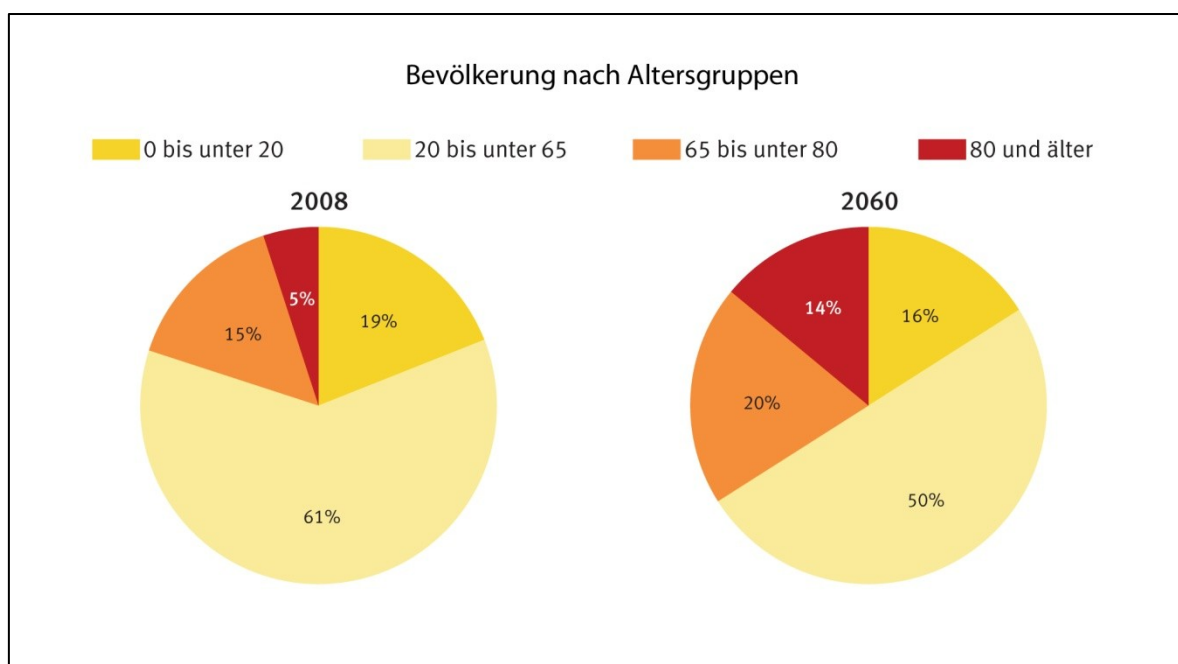


Abbildung 1: Bevölkerung in Deutschland nach Altersgruppen im Jahr 2008 und in einer Vorausberechnung für 2060 (Quelle: Statistisches Bundesamt 2009)

Die Abbildung 2 zeigt die Veränderung der Alterspyramide in den Jahren 1950 bis 2008 und eine vorausberechnete Alterspyramide für das Jahr 2060.

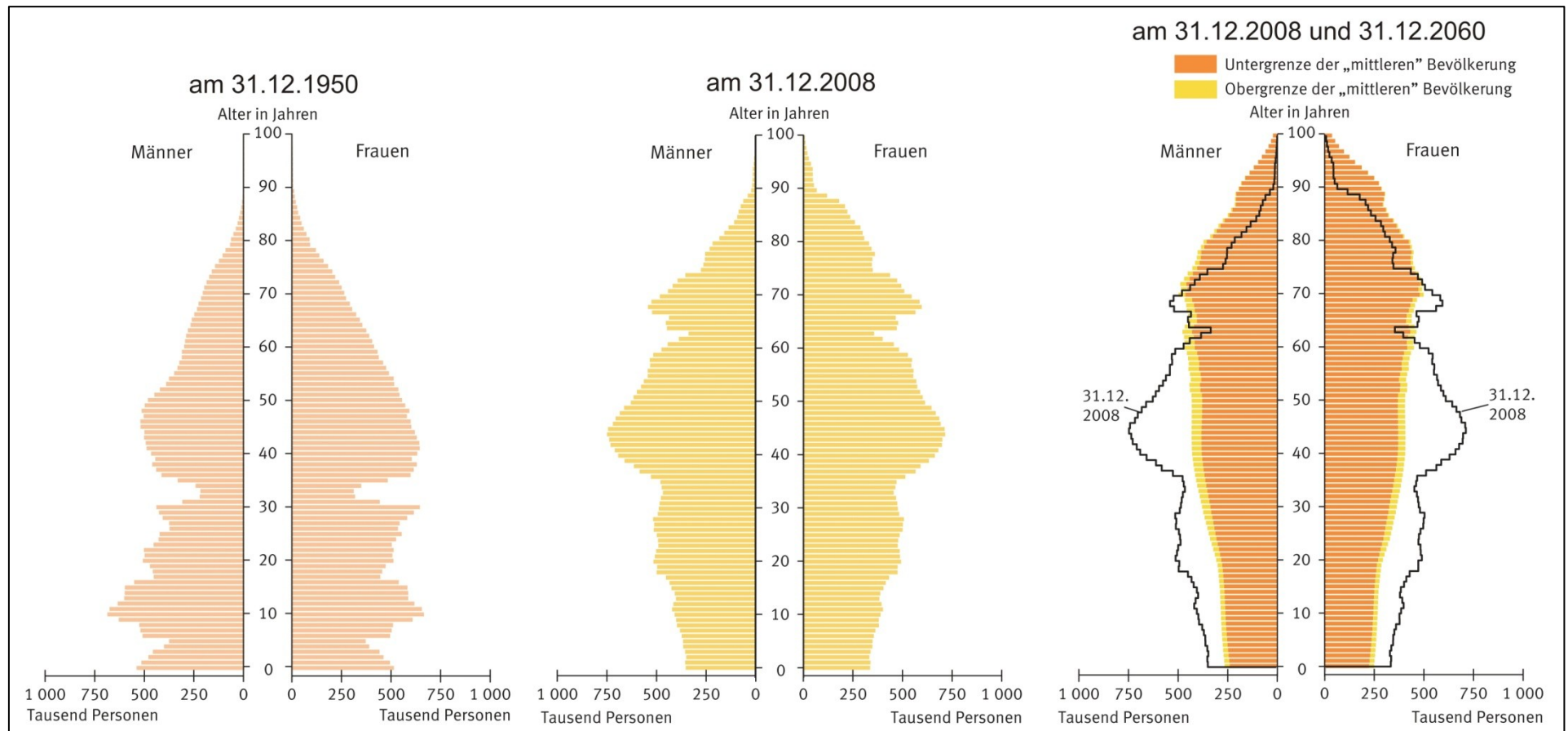


Abbildung 2: Alterspyramiden für Deutschland in den Jahren 1950 und 2008 sowie in einer Vorausberechnung für 2060 (Quelle: Statistisches Bundesamt 2009)

In einer Vorausberechnung des Herzinfarktgeschehens in der Bundesrepublik Deutschland bis zum Jahre 2050 steigt insgesamt im Projektionszeitraum von 1998 bis 2050 die Zahl der inzidenten bzw. prävalenten Herzinfarktfälle. Der Altersbereich der 75- bis über 90-jährigen Bevölkerung bestimmt hierbei maßgeblich den Gesamtverlauf (Wiesner G et al. 1999). 2006 betrug die Lebenserwartung für neugeborene Jungen 76,2 Jahre und für neugeborene Mädchen 81,8 Jahre. Die für das Jahr 2008 berechnete Lebenserwartung betrug jeweils 77,2 und 82,4 Jahre. Die Lebenserwartung ist weiter steigend (Statistisches Bundesamt 2006; Statistisches Bundesamt 2009).

Im Jahr 2003 waren in Deutschland laut Todesursachenstatistik 29.550 Frauen (6,5 % aller verstorbenen Frauen) und 34.679 Männer (9,4 % aller verstorbenen Männer) an einem auf der Todesbescheinigung dokumentierten akuten Herzinfarkt gestorben. Das durchschnittliche Sterbealter bei Herzinfarkt betrug bei den Frauen 81 Jahre und bei den Männern 72 Jahre. Weitere 56.772 Frauen und 42.444 Männer verstarben laut Todesbescheinigung an nicht näher spezifizierten Folgen einer KHK, sodass insgesamt bei Frauen und Männern jeder fünfte Sterbefall durch eine KHK verursacht war (Statistisches Bundesamt 2006). Jährlich erleiden ca 300.000 Menschen in Deutschland einen akuten ST-Hebungsinfarkt. Weitere 350.000 bis 400.000 Patienten werden mit einem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung behandelt (Hölschermann H et al. 2006).

Basierend auf der Framingham-Heart-Study reduziert sich die Lebenserwartung bei gesunden 60-jährigen Männern von 20 auf 12,6 Jahre, wenn sie in den nächsten Jahren eine KHK entwickeln. Kommt es zu einem Herzinfarkt reduziert sich die Lebenserwartung auf 10,8 Jahre. Bei gesunden 60-jährigen Frauen reduziert sich die Lebenserwartung in ähnlichem Ausmaß, wenn sie eine KHK in den nächsten Jahren entwickeln: von 24,5 Jahren auf 17,6 Jahre, bei einem Herzinfarkt auf 11,6 Jahre (Peeters A et al. 2002).

Im altersstandardisierten Durchschnitt besteht bei Männern eine 3,3-mal höhere Herzinfarktmorbidität und –mortalität als bei Frauen. Der prozentuale Anteil tödlich verlaufender Herzinfarkte (Letalität) ist bei Männern unter 40 Jahren und ab dem 65. Lebensjahr besonders hoch. Während vor allem im jüngeren Alter eine deutlich höhere KHK-Sterblichkeit der Männer gegenüber den Frauen besteht, kommt es in den höheren Altersgruppen zu einer Angleichung. In jüngerem Alter besteht eine mehr als 5-fach höhere Herzinfarktmorbidität und -mortalität der Männer. Diese reduziert sich auf das 2,4-fache im Alter von 70 bis 74 Jahren (Löwel H et al. 1999).

Durch den vergleichsweise hohen Anteil der Frauen in den höheren Altersklassen lag der absolute Anteil der an dieser Todesursache gestorbenen Frauen (58,5 %) wesentlich über dem der Männer (41,5 %) (Statistisches Bundesamt 2006).

Die weibliche Bevölkerung hat eine niedrigere Herzinfarktsterblichkeit als die männliche Bevölkerung. Die Registerdaten der MONICA-Projekte lässt bei den Frauen eine Zunahme der Inzidenz- und Ereignisraten erkennen (Marques-Vidal P et al. 1997). Im Alter von 25 bis 54 Jahren nahm die Erstinfarktrate, und im Alter von 25 bis 64 Jahren die Re-Infarktrate leicht zu, wohingegen in den oberen Altersgruppen beide Raten abgenommen haben (Statistisches Bundesamt 2006). Dies korrespondiert mit dem Trend koronarer Risikofaktoren. Die Prävalenzrate der Hypertonie, der Anteil der stark Übergewichtigen und der Anteil der Raucherinnen sind im zeitlichen Vergleich zwischen 1991 und 1998 in der Bundesrepublik weiter angestiegen, und die HDL-Cholesterinwerte sind im gleichen Zeitraum gesunken (Wiesner G et al. 1999).

In Europa gab es in den letzten Jahren entscheidende Veränderungen der Gesamtmortalität. Insbesondere zeigte sich eine Dynamik der kardiovaskulären Mortalität. Seit 1975 sind die Mortalitätsraten für kardiovaskuläre Erkrankungen in den meisten westeuropäischen Ländern um 24 – 28 % gesunken (Hennekens CH 2003). Erst mit einer Verzögerung von etwa 25 Jahren begann auch in Osteuropa ein Abfall der Sterblichkeitsrate (Sans S et al. 1997).

In Deutschland nahm zwischen 1985 und 1995 die Herzinfarktmorbidität und Mortalität um ca. 20 % ab (Löwel H et al. 1999). Im Vergleich zwischen 1980 und 2003 ging die Zahl der tödlichen Kreislauferkrankungen um 26,6 % zurück. Demzufolge sank auch die altersstandardisierte Sterbeziffer für diese Erkrankungen auf 337,8 Gestorbene je 100.000 Einwohner (Statistisches Bundesamt 2006). Ein Vergleich der Jahre 1985 bis 1987 gegenüber 2001 bis 2003 zeigt einen Rückgang der Erstinfarkt- und der Re-Infarktraten. Bei den Männern fiel die Abnahme der Re-Infarkte um 40 % stärker aus als die Abnahme der Erstinfarkte (-20 %). Bei den Frauen zeigte sich ein ähnlicher Rückgang der Re-Infarkte sowie der Erstinfarkte (-12 % bzw. -15 %) (Statistisches Bundesamt 2006).

1.4 Risikofaktoren

Das Vorliegen bestimmter Risikofaktoren erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine koronare Herzerkrankung und damit auch für ein akutes Koronarsyndrom (Al Suwaidi J et al. 2002; Dellborg M und Andersen K 1997; van Miltenburg-van Zijl AJ et al. 1995).

Zu den wichtigsten Risikofaktoren gehören neben dem Geschlecht das Lebensalter, gefolgt von LDL-Cholesterin, Raucherstatus, HDL-Cholesterin, systolischem Blutdruck, frühzeitigen Herzinfarkten in der Familie, Diabetes mellitus und erhöhten Triglyceride (Assmann G et al. 2002).

Ebenso zählen abdominelle Adipositas, psychosoziale Faktoren, eingeschränkter Obst- und Gemüseverzehr, Alkoholkonsum und fehlende regelmäßige körperliche Aktivität nach den Ergebnissen der Interheart-Study zu den Faktoren, die die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit begünstigen können (Yusuf S 2004).

Im Laufe des Lebens sind kardiovaskuläre Risikofaktoren unterschiedlich ausgeprägt (Benfante R et al. 1994; Zavaroni I et al. 2002; de Vries CL et al. 1993; Tornberg SA et al. 1988; Thompson SG und Pocock SJ 1990). Kommt es zur Veränderung der Risikofaktoren, d. h. vor allem des Cholesterols, Blutdruckes und der Rauchgewohnheiten führt dies innerhalb von zwei bis fünf Jahren zur Veränderung des kardiovaskulären Risikos (Kawachi I et al. 1994; Law MR et al. 1994; Downs JR et al. 1998).

Unter Berücksichtigung dieser Risikofaktoren wurden mehrere mathematische Formeln erstellt, die ermöglichen sollen, das sogenannte Globalrisiko einer Person abzuschätzen, einen Herzinfarkt oder plötzlichen Tod durch koronare Herzkrankheit innerhalb der nächsten zehn Jahre zu erleiden. Diese Formeln werden in sogenannten Scores eingesetzt. Aus der oben beschriebenen raschen Änderung der Ausprägung von Risikofaktoren ergibt sich, dass diese Scores häufig aktualisiert werden sollten. Da sich mittels aktualisierter Daten eine bessere Abschätzung des individuellen Risikos erzielen lässt (Karp I et al. 2004).

Zur Erklärung des kardiovaskulären Risikos kommen vor allem Scores zum Einsatz, die sich aus großen Studien ableiten. Dies sind zum Beispiel die Framingham-Study, die UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), das SCORE-Projekt oder die PROCAM-Studie.

Die 1948 begonnene Framingham-Study ist eine Langzeitbeobachtung von etwa 5.000 Einwohnern und deren Nachkommen aus dem Ort Framingham in den USA.

Anhand der Ergebnisse der Studie bezüglich der Einflussfaktoren auf das kardiovaskuläre Risiko wurde ein Score entwickelt. Zur Errechnung dieses Scores werden Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Gesamt- und HDL-Cholesterin sowie Blutdruckwerte einbezogen (NCEP 2001). Das WHO MONICA Projekt in 26 Ländern aus vier verschiedenen Kontinenten hat jedoch gezeigt, dass Häufigkeit und 10-Jahrestrends des Herzinfarktrisikos in verschiedenen Bevölkerungspopulationen sehr unterschiedlich sein können (Kuulasmaa K et al. 2000). Daher steht zum Beispiel für eine deutschlandspezifische Risikoschätzung der Herzinfarktinzidenz der PROCAM-Score zur Verfügung. In der PROCAM-Studie wurden berufstätige 35- bis 64-jährige Männer und 45- bis 64-jährige Frauen bis zum Jahr 2007 auf das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren untersucht. Im PROCAM-Score werden Geschlecht, Alter, LDL- und HDL-Cholesterin, Triglyceride, Blutzucker, systolischer Blutdruck, Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus sowie die familiäre Vorbelastung erfasst (Assmann et al. 2002).

1.4.1 Hyperlipoproteinämie als Risikofaktor

Einen wichtigen kardiovaskulären Risikofaktor stellt Cholesterin dar.

Das Lipid Cholesterin ist ein essenzieller Bestandteil von Plasmamembranen. Es erhöht deren Stabilität und wirkt beim Ein- und Austransport wichtiger Signalstoffe mit. Des Weiteren stellt Cholesterin die Vorstufe der Gallensäuren und Steroidhormone dar (Voet DJ und Voet JC 2001).

Cholesterin ist wasserunlöslich. Über 95 % des gesamten Cholesterins befinden sich daher intrazellulär. Für den Transport sind sogenannte Lipoproteine zuständig. Nach der Aufnahme über den Darm wird Cholesterin zusammen mit Triglyzeriden von Chylomikronen aufgenommen und von dort ins Gewebe transportiert. Die Transportvesikel, das heißt die Lipoproteine, werden nach ihrer Dichte in very low density Lipoproteine (VLDL), low density Lipoproteine (LDL) und high density Lipoproteine (HDL) unterteilt. LDL und VLDL transportieren Cholesterin von der Leber ins Gewebe (Yamamoto A 1998). HDL nimmt hingegen überschüssiges Cholesterin aus den peripheren Geweben auf und transportiert es zur Leber zurück (von Eckardstein A 2008).

Die einzelnen Lipoproteine haben unterschiedlichen Einfluss auf die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit.

Niedriges HDL ist laut PROCAM-Studie ein unabhängiger Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung (Assmann G und Schulte H 1992). Dies untermauert

die Ergebnisse der Framingham-Study (Gordon T et al. 1977). Nach Optimierung des HDL zeigte sich der größte Abfall des kardiovaskulären Risikos vor allem bei Patienten mit einem Hochrisikoprofil nach PROCAM Score (Assmann G et al. 1996).

Triglyceride stellten sich nicht als unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren dar (Assmann G et al. 1996). Trotzdem zeigte sich, dass zusätzlich erhöhte Triglyceridspiegel bei Patienten mit einem hohen LDL/HDL-Verhältnis zu einer weiteren Zunahme des kardiovaskulären Risikos führen.

LDL spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Plaques. Das im Blut zirkulierende Lipoprotein dringt in die Gefäßwände ein und wird durch Oxidation in ein aggressives Molekül umgewandelt, welches Entzündungsprozesse auslöst. Oxidatives LDL produziert Signale, die zur Aufnahme des LDL durch Makrophagen führen. HDL ist für den Abtransport des Cholesterins aus den Makrophagen zuständig. Nach der „Mainzer Hypothese“ führt ein Ungleichgewicht zwischen LDL und HDL oder eine Überlastung des Transportsystems für Cholesterin zu einer Atherosklerose durch Induktion einer chronischen Entzündung (Bhakdi S 2002).

1.4.2 Risikofaktor Diabetes mellitus Typ 2

In Europa gibt es schätzungsweise knapp 50 Millionen Diabetiker, weltweit sind derzeit etwa 246 Millionen Menschen betroffen (www.diabetes-deutschland.de). In Deutschland sind etwa 5 - 8 % der Bevölkerung an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt, die Dunkelziffer ist wahrscheinlich hoch.

In Abhängigkeit vom Lebensalter nimmt die Prävalenz des Diabetes mellitus bei älteren Menschen deutlich zu. Im Alter zwischen 40 und 59 Jahren leiden zwischen 4 - 10 % der Männer und Frauen an dieser Erkrankung, bei Menschen ab 60 Jahren sind es zwischen 18 - 28 % (Hauner H 2010).

Morbidität und Mortalität bei Typ 2-Diabetikern sind im Vergleich zu nicht diabetischen Patienten um das 2 bis 4-fache erhöht (Jacob S und Leschke M 2005).

Beim Diabetiker zeigte sich entgegen dem allgemeinen Trend während der letzten Jahrzehnte keine deutliche Verminderung von Morbidität und Mortalität der koronaren Herzkrankheit und deren Folgen wie Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz (Brändle M und Lehmann R 2001).

Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko beim Typ-2-Diabetiker ist multifaktoriell bedingt. Zwei wesentliche glykometabolische Mechanismen sind dabei entscheidend: die gestörte Insulinsekretion und die verminderte Insulinsensitivität. Die Insulinresistenz resultiert aus genetischen sowie vor allem aus veränderten Lebensstilfaktoren, wie geringer körperlicher Aktivität, Fehlernährung und Übergewicht. Die Insulinresistenz ist aber auch mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert, wie arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie, proinflammatorischer Status, endotheliale Dysfunktion und Hyperkoagulabilität (Berry C et al. 2007). Die endotheliale Dysfunktion findet sich bereits bei normoglykämischen Personen mit Insulinresistenz und zeigt eine klare Assoziation zur Insulinsensitivität (Balletshofer BM et al. 2000). Eine Hyperglykämie induziert des Weiteren eine Hyperkoagulabilität, eine verstärkte Thrombozytenaggregation und damit eine erhöhte koronare Thrombusformation (Leschke M und Jacob S 2007).

Beim Diabetes mellitus wurde zudem eine erhöhte Neigung zur Plaqueruptur beobachtet (Leschke M und Jacob S 2007). Bei erhöhter Insulinresistenz kann Insulin seine Wirkung an Zielgeweben wie Skelettmuskulatur, Fettgewebe und Leber nicht ausreichend entfalten. Die Folge ist ein Anstieg der freien Fettsäuren und des Blutzuckers. Bereits kurzzeitige hyperglykämische Phasen führen durch nicht enzymatische Glukosekonjugation mit lysinhaltigen Proteinen zur Bildung von Kondensaten hohen Molekulargewichts, den „advanced glycosylation end products“ – AGEs (Libby P und Plutzky J 2002). Diese werden bei Diabetikern vermehrt in atherosklerotische Plaques gefunden. Sie triggern eine anhaltende Aktivierung inflammatorischer Funktionen der Endothelzellen, glatten Muskelzellen und Makrophagen und bewirken die Bildung von oxidiertem LDL (Moreno PR et al. 2000).

Die koronare Herzkrankheit beim Diabetiker zeigt Besonderheiten gegenüber der nicht diabetischen Bevölkerung, wie zum Beispiel das diffuse Verteilungsmuster mit Einschluss der peripheren Koronargefäße als auch eine häufige Hauptstammmanifestation. In Fall-Kontroll-Studien (Ledru F et al. 2001; Natali A et al. 2000) wiesen Diabetiker häufiger eine schwere Form der Koronarsklerose mit ausgeprägter Kalzifizierung, eine koronare Mehrgefäßerkrankung, eine höhere koronare Verschlussrate, eine verminderte Kollateralbildung sowie eine linksventrikuläre Dilatation auf. Zudem zeigt sich eine erhöhte Restenosierungsgefahr (Berry C et al. 2007 part I und part II).

1.4.3 Risikofaktor arterieller Hypertonus

Mit Blutdruck wird der Druck in einem bestimmten Abschnitt des Herzkreislaufsystems bezeichnet. Der arterielle Blutdruck ist der Druck in den großen Arterien. Er lässt sich durch drei Werte charakterisieren: den systolischen und den diastolischen Blutdruck sowie den arteriellen Mitteldruck. Der systolische Blutdruck ist der maximale Wert in der Herzauswurfphase, er wird durch die Auswurfleistung des Herzens erzeugt. Der diastolische Blutdruck wird durch den minimalen Wert in der Herzfüllungsphase beschrieben, er stellt den Dauerdruck im arteriellen System dar und ist vom Blutvolumen und der Windkesselfunktion der Gefäße abhängig. Der Mitteldruck wird durch die Elastizität und Größe der Gefäße beeinflusst (O'Rourke M 1990; Dart AM und Kingwell BA 2001). Ein arterieller Hypertonus besteht nach Definition der WHO bei einem systolischen Blutdruck höher als 140 mmHg oder einem diastolischen Blutdruck größer als 90 mmHg.

Erhöhter arterieller Mitteldruck und systolischer Blutdruck sind entscheidende Parameter in der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit.

In der PROCAM-Studie stellten sich beide als gleichwertig aussagekräftige Risikofaktoren bei mittelalten Männern dar. Ebenso zeigte sich unter anderem in der Framingham-Study der arterielle Mitteldruck neben dem systolischen Blutdruck als aussagekräftigster Faktor, vor allem bei älteren Patienten (Franklin SS et al. 2001; Psaty BM et al. 2001).

Sowohl in der Framingham-Study als auch in der PROCAM-Studie zeigt sich eine Verschiebung der Relevanz der unterschiedlichen Blutdruckparameter im Laufe des Alters. So zeigte sich der diastolische Blutdruck in der PROCAM-Studie wenig aussagekräftig zur Prognoseabschätzung (Assmann G et al. 2005). In der Framingham-Study stellte der diastolische Blutdruck allerdings den stärksten Risikofaktor bei eher jungen Patienten dar, während bei Patienten, die älter als 60 Jahre waren der diastolische Blutdruck in eher negativem Verhältnis zum kardiovaskulären Risiko stand (Franklin SS et al. 2001). Eine mögliche Ursache für diese Verschiebung könnte in der Elastizität der Gefäße und damit in der Hämodynamik des Blutdrucks liegen (Assmann G et al. 2005).

1.4.4 Risikofaktor Adipositas

Adipositas stellt neben Hypertonie und Dyslipoproteinämie einen weiteren Risikofaktor zur Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung dar. Bereits moderates Übergewicht geht mit einem erhöhten Risiko einher. Insbesondere die Körperfettverteilung ist dafür entscheidend. Das Maß der Adipositas ist der Body-Mass-Index, kurz BMI [kg/m^2]. Nach der WHO werden eine Präadipositas sowie drei Schweregrade unterschieden. Bei einem BMI von 25 bis 29,9 liegt eine Präadipositas vor, von 30 bis 34,9 eine Adipositas Grad 1, von 35 bis 39,9 eine Adipositas Grad 2 und ab einem Body-Mass-Index von 40 spricht man von einem Schweregrad 3.

Die Nurses-health-Study konnte zeigen, dass Frauen mit einem BMI zwischen 23 und 25 kg/m^2 ein um fast 50 % höheres KHK-Risiko als die Vergleichsgruppe mit einem BMI $<21 \text{ kg/m}^2$ hatte (Manson JE et al. 1990; Willett WC et al. 1995). Auch bei Männern zwischen 40 und 75 Jahren ist ein BMI zwischen 25-29 kg/m^2 mit einem 72 % höheren KHK-Risiko assoziiert (Rimm EB et al. 1995). Ein wesentlicher Anteil an diesem Risiko wird einem erhöhten viszeralen Fettanteil zugesprochen.

Das Geschlecht spielt vor allem für das Fettverteilungsmuster eine wichtige Rolle, da Östrogen und Testosteron die Verteilung beeinflussen und auf Adipozyten unterschiedlicher Lokalisation unterschiedlich wirken. Das viszerale Fettgewebe zeigt zum Beispiel vermehrt Androgenrezeptoren. Das subkutane Fett hingegen besitzt zumindest bei Männern vermehrt Östrogenrezeptoren (Blüher M und Paschke R 2003; Wajsborg BL 2000). Des Weiteren haben viszerale Adipozyten eine erhöhte Empfindlichkeit für katecholamininduzierte Lipolyse durch eine vermehrte Dichte von Beta-1- und Beta-2-Rezeptoren sowie den seltenen Beta-3-Rezeptoren. Daraus resultiert eine erhöhte lipolytische Aktivität mit vermehrter Freisetzung von Fettsäuren (Hellmer J et al. 1992).

Auch in der zellulären Zusammensetzung der Fettgewebe zeigen sich Unterschiede. Im viszeralen Fett finden sich bei Patienten mit starker Adipositas vermehrt Makrophagen (Harman-Boehm I et al. 2007).

Fettgewebe ist aber nicht nur Zielorgan von Mediatoren, sondern kann selbst als stoffwechselaktives Organ angesehen werden. So wird unter anderem eine Vielzahl bioaktiver Peptide (Adipokine) sezerniert, die sowohl lokal als auch systemisch wirken. Zu den Sekretionsprodukten gehören: Leptin, Adiponektin, Interleukin-6, IL-8, IL-10, Angiotensinogen, Prostaglandin E, MCP-1 (monocyte

chemoattractant protein), PAI-1 (plasminogen activator inhibitor), Resistin, Visfatin, Vaspin sowie Endocannabinoide (Arner P et al. 1990; Fain JN et al. 2004; Frayn KN 2000; Kadowaki T et al. 2006; Montague CT und O’Rahilly S 2000; Wajchenberg BL 2000). In viszeralem Fett werden vor allem IL-6, PAI-1 und TNF-alpha produziert (Blüher M und Paschke R 2003; Fain JN et al. 2004; Kadowaki T et al. 2006; Wajchenberg BL 2000), die atherogen wirken. IL-6 erhöht die CRP-Spiegel und führt zudem bei dauerhafter Erhöhung zur Zunahme der Insulinresistenz. TNF-alpha scheint ebenfalls entscheidend für die Ausprägung einer Insulinresistenz zu sein (Halle M et al. 1999; Halle M et al. 1998; Spiegelman BM und Hotamisligil GS 1993). Viszerales Fett führt also unter anderem durch eine verstärkte Freisetzung von freien Fettsäuren und die Sekretion einer besonders atherogenen Adipokinprofils zum erhöhten kardiovaskulären Risiko (Klötting N et al. 2007).

1.5 Pathogenese der akuten Koronarsyndrome

Das akute Koronarsyndrom entsteht durch ein Missverhältnis aus Sauerstoffversorgung und myokardialen Sauerstoffbedarf. Dies kann durch einen erhöhten Sauerstoffbedarf oder eine verminderte Durchblutung hervorgerufen werden. Eine Minderdurchblutung entsteht im Falle eines ganz oder teilweise okkludierenden Thrombus auf einer vorbestehenden atherosklerotischen Plaque, durch dynamische Obstruktion der Koronargefäße (wie z. B. Koronarspasmen) oder durch eine hochgradige flusslimitierende Koronarstenose. Dieses Missverhältnis kann allerdings auch durch andere physiologische Situationen wie erhöhter Sauerstoffverbrauch im Rahmen einer Infektion, verminderten Sauerstoffgehalt durch eine Anämie und verminderte Durchblutung der Koronargefäße im Falle einer Hypotension hervorgerufen werden (Hölschermann H et al. 2006).

Ein ST-Hebungsinfarkt wird durch einen Verschluss eines Herzkranzgefäßes hervorgerufen. Aber auch wiederholte Embolisationen thrombotischen Materials in periphere Koronarien können zu einem akuten Koronarsyndrom – einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt - führen (Hölschermann H et al. 2006).

Das eigentliche Koronarsyndrom ist die klinisch akut lebensbedrohliche Manifestation der koronaren Herzkrankheit (Libby P und Theroux P 2005).

Nach der „Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction“ werden folgende Infarktgruppen unterschieden (Thygesen K et al. 2007; Christ G 2008):

- Typ 1: Spontaner Myokardinfarkt aufgrund eines primären Ereignisses wie Plaqueruptur, Erosion, Fissur oder Dissektion
- Typ 2: Sekundärer Myokardinfarkt, der durch eine Ischämie aufgrund eines Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch wie z. B. Anämie, Arrhythmien, Hypertonie (Hypotonien), Koronarspasmus und Koronarembolie verursacht wird
- Typ 3: plötzlicher unerwarteter Herztod
- Typ 4a: Myokardinfarkt assoziiert mit PCI
- Typ 4b: Myokardinfarkt assoziiert mit Stentthrombose
- Typ 5: Myokardinfarkt assoziiert mit CABG

In den meisten Fällen entsteht das akute Koronarsyndrom durch Thrombosierung eines atherosklerotisch veränderten Koronargefäßes (Hölschermann H et al. 2006). Die Atherosklerose ist eine chronisch fortschreitende Degeneration der Arterien mit progressiven Veränderungen der Gefäßwand. Es kommt zur Verhärtung und Verdickung der Gefäße. Das hat eine verminderte Elastizität der Gefäße aber auch deren Stenosierung zur Folge.

Bezüglich der Atherogenese ist mittlerweile gesichert, dass Störungen der Wechselwirkungen zwischen dem Endothel und den Blutzellen, wie Leukozyten und Thrombozyten, bei der Entstehung von Plaques beteiligt sind. Risikofaktoren wie Hypertonus, Rauchen und Diabetes beeinträchtigen die Funktion des Endothels und führen damit zu einer endothelialen Dysfunktion, die die Entstehung von atherosklerotischen Läsionen initiiert und begünstigt (Rösen P 2002).

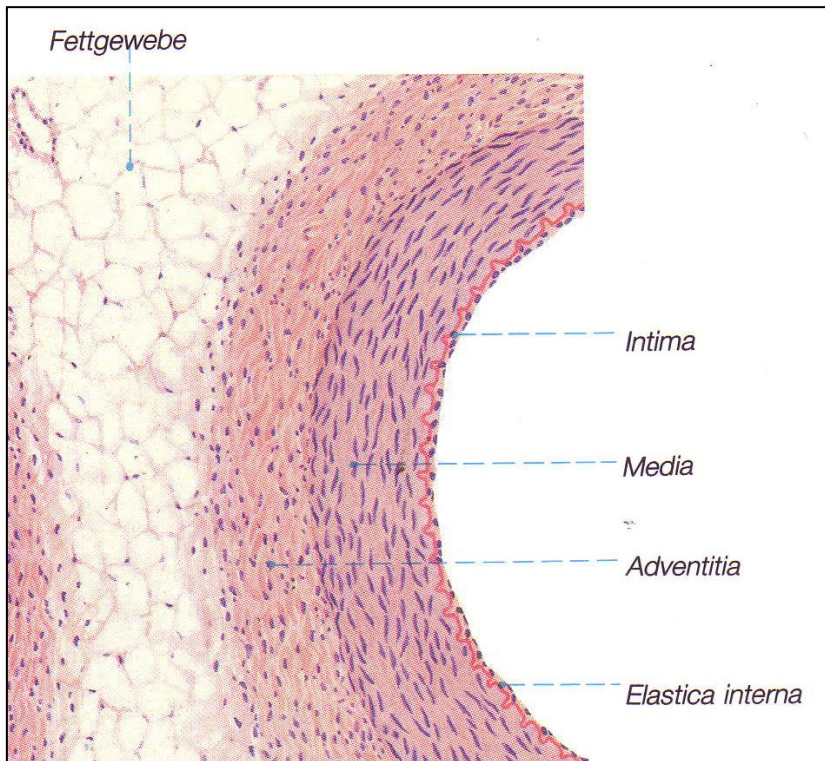


Abbildung 3: Aufbau des Endothels (Welsch U 1997)

Die Gefäßwand ist von innen nach außen wie folgt aufgebaut: Gefäßendothel (Tunica intima), Membrana elastica interna, Muskelschicht mit elastischen Fasern (Tunica media), Membrana elastica externa und Tunica adventitia. Dies ist in der Abbildung 3 dargestellt.

Im gesunden Zustand bildet das Endothel eine nichtthrombogene Oberfläche für die zirkulierenden Blutzellen, d. h. es verhindert die Adhäsion und Aggregation von Leukozyten und Thrombozyten. Schon kleinste physikalische Unterbrechungen der Oberfläche können zu einer Zerstörung dieser Homöostase führen (Gimbrone MA und Topper JN 1999; Pinkney JH et al. 1997).

Das Endothel fungiert des Weiteren als selektive permeable Barriere. Diese Barrierefunktion kann im Rahmen von Entzündungen gestört sein. Der beschleunigte Transport von Lipoproteinen trägt zur Entstehung atherosklerotischer Läsionen bei.

Das Endothel kann durch Expression von Rezeptoren für zum Beispiel Zytokine (IL-1 α , IL-1 β ; IFN, TGF), Wachstumsfaktoren, Insulin, weitere Hormone (FGF, VEGF) und Toxine Signale erkennen. Ebenso kann es aber auch über die Produktion von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Lipidmediatoren Signale senden.

So ist das Endothel beispielsweise in der Lage auf ein lokales Trauma durch die kontrollierte Expression prothrombotischer Faktoren zu reagieren. Dies wird als „response to injury“ Reaktion verstanden (Ross R und Glomset JA 1976 part 1 and 2).

Danach kommt es durch verschiedene Ursachen zur Verletzung der Endothelzellschicht der Tunica intima. Ursachen können Traumata, mechanische und biomechanische Schädigungen, aber auch Schädigungen durch Viren, bakterielle Toxine, Antigen-Antikörper-Reaktionen oder Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Hochdruck, Rauchen und Diabetes sein. Durch Denudation oder Ulzeration kommt es zu einer chronischen Endothelschädigung mit zytokininduzierter Proliferation und Einwanderung von glatten Muskelzellen aus der Tunica media in die Tunica intima. Zudem kommt es zur Bildung von Schaumzellen durch Fetteinlagerung. Diese Veränderungen führten zur Bildung von Plaques.

Mittlerweile hat sich gezeigt, dass nicht zwingend eine morphologisch erkennbare Läsion des Endothels vorliegen muss, sondern dass auch die erhaltene Funktion des Endothels von entscheidender Bedeutung ist. Entsprechend wurde der Begriff „endotheliale Dysfunktion“ vorgeschlagen (Gimbrone MA 1986; Simionescu N und Simionescu M 1992). Charakteristisch für die endotheliale Dysfunktion sind zum einen eine veränderte Vasoreaktivität mit Verminderung der endothelabhängigen Relaxation und zum anderen eine erhöhte Permeabilität der Gefäßwand für Plasmaproteine. Des Weiteren kommt es zu einer selektiven Hyperadhäsivität für Leukozyten und thrombotische Komplikationen (Rösen P 2002). Die veränderte Vasoreaktivität im Sinne einer endothelialen Dysfunktion wurde 1986 als segmentale Vasokonstriktion nach Acetylcholingabe an menschliche Koronararterien beschrieben (Ludmer PL et al. 1986).

Die endothelabhängige Relaxation ist allerdings nicht nur bei fortgeschrittener Atherosklerose verschlechtert, sondern ist bereits in angiografisch nicht auffälligen Arterien von Risikopatienten mit Hypertension, Hypercholesterinämie und Diabetes beeinträchtigt (Meredith IA et al. 1993; Nabel EG et al. 1990; Taylor AA 2001; Bell DS 2000).

Eine weitere Manifestation der endothelialen Dysfunktion ist die Zunahme der Durchlässigkeit der Intima für Plasmaproteine, besonders Lipoproteine. Dies führt zur Akkumulation von LDL an der Gefäßwand, wo es zur Bildung von Fettablagerungen, sogenannten „fatty streaks“ kommt (Gimbrone A und Topper JN 1999; Ross P und Glomset JA 1976; Steinberg D 1995). Durch die

Akkumulation der LDL kommt es zur verlängerten Speicherung dieser Lipoproteine in der arteriellen Intima. Dies ermöglicht die oxidative Modifikation dieser Partikel, was wiederum zu einer zusätzlichen Aktivierung von Endothel- und anderen Gefäßzellen führt. Nach Speicherung und Oxidation werden die LDL-Partikel von Makrophagen resorbiert. Diese wandeln sich dadurch in Schaumzellen um.

Schaumzellen vermitteln über Wachstumsfaktoren und Zytokine proinflammatorische Wirkungen, die die weitere Entstehung von atherosklerotischen Läsionen begünstigen (Ross P und Glomset JA 1976; Steinberg D 1995; Keaney JF Jr 2000).

An Stellen, wo nachfolgend Schaumzellen entstehen, kommt es zu einer verstärkten Adhäsion von mononukleären Leukozyten und Thrombozyten am Endothel. Dies wird zum einen über aktivierte Leukozyten vermittelt. Zum anderen werden auf aktiviertem Endothel Adhäsionsmoleküle exprimiert (VCAM-1, ICAM-1, PECAM-1) (Libby P und Simon DI 2001; Luscinskas FW und Gimbrone MA 1996).

Neben den genannten Prozessen spielt auch die Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen bei der Entstehung der endothelialen Dysfunktion eine Rolle. Das Endothel synthetisiert auch im gesunden Zustand reaktive Sauerstoffmoleküle, wie Superoxidanionen, Hydroxylradikale und Peroxide. Durch antioxidative Mechanismen werden diese bis zu einem gewissen Grad neutralisiert. Ist die antioxidative Kapazität überschritten, schädigen diese reaktiven Sauerstoffmoleküle nicht nur zelluläre Membranen, sondern verändern auch die Struktur und Funktion von Makromolekülen (Proteine, DNA) und führen zur Aktivierung proinflammatorischer Mechanismen.

Durch Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wird die Bildung von Adhäsionsproteinen und proinflammatorischen Zytokinen verstärkt (Sen CK und Packer L 1996; Rösen P 2000; Rösen P et al. 2001).

Alle Prozesse zusammen führen zur Bildung von atherosklerotischen Plaques aus den Schaumzellen, das heißt umgewandelten Makrophagen. Die Schaumzellen rufen eine Entzündungsreaktion hervor, die sich auf die Intima und Media ausbreitet. Es folgt ein Gewebeumbau mit Bildung von arteriosklerotischen Plaques. Diese bestehen aus einem bindegewebigen Äußeren aus Bindegewebsfaser, Glykoproteinen und glatten, aus der Media einsprossenden Muskelzellen. Im Zentrum liegt ein Lipidkern, d. h. eine Ansammlung aus

Cholesterol und anderen Lipiden (Till U 1999). Dieser entsteht aus den abgestorbenen Schaumzellen, die viel oxidiertes LDL enthalten.

Frühe Veränderungen der Koronararterien lassen sich histologisch in unterschiedliche Grade einteilen. In einer Untersuchung von Nakashima wurden vier Stufen unterteilt: Eine diffuse intimale Verdickung wurde als Grad 0 bezeichnet, Grad 1 und 2 bilden die PIT (pathologic intimal thickening), als Grad 3 wurden fatty streaks bezeichnet. PIT zeichnen sich durch eine extrazelluläre Lipidanreicherung in der äußeren Intimaschicht mit Einwanderung von Makrophagen aus. Bei den fatty streaks zeigten sich Biglykane und Dekorin in den äußeren Bereichen der Intima, während sich Schaumzellen in der inneren Schicht nahe dem Lumen fanden (Nakashima Y et al. 2007; Kolodgi FD et al. 2007). Virmani unterscheidet nur drei Grade: intimal thickening, fatty streak und pathologic intimal thickening, was dem Präatherom entspricht (Virmani R et al. 2000).

Fatty streaks ließen sich bereits bei 50 Prozent der Kinder bis zum ersten Lebensjahr nachweisen (Napoli C et al. 1997). Ein Fortschreiten der Erkrankung kann durch Vermeidung oder Behandlung von Risikofaktoren verhindert werden (Napoli C et al. 1999; Berenson GS et al. 1998). In einer Untersuchung der Herzkranzgefäße eines Transplantatherzens konnte die Rückbildung von Atheromen bei fehlenden Risikofaktoren beim Empfänger des Transplantates gezeigt werden (Tsutsui H und Tuzcu EM 2001).

Im Falle des akuten Koronarsyndroms kommt es zur Erosion bzw. Ruptur einer atherosklerotischen Plaque, die zur Thrombozytenadhäsion und –aggregation mit Thrombusbildung in den Koronarien führt (Naghavi M et al. 2003). Nach Virmani lassen sich drei unterschiedliche Pathologien unterscheiden: 1. die Plaque-Ruptur, 2. die Plaque-Erosion und 3. die Noduläre Verkalkung (Virmani R et al. 2006).

Erosionen bedingen 30 - 35 % der Fälle aller plötzlichen Herztode. Diese treten vor allem bei Frauen, Diabetikern, Hypertonikern und Patienten mit Hypertriglyceridämie auf (Hölschermann H et al. 2006). Eine Erosion stellt einen akuten Thrombus in direkten Kontakt mit der Intima dar, in einem Bereich mit fehlendem Endothel (Virmani R et al. 2006). Es wird vermutet, dass auch Koronaspasmen an der Entstehung von Erosionen beteiligt sind. Die Plaques bei der Erosion zeigen einen intraluminalen Thrombus mit einer darunterliegenden Schicht, die reich ist an Proteoglykanen und glatten Muskelzellen mit wenig Inflammation. Es zeigen sich wenige oder gar keine Makrophagen oder Lymphozyten. Selten liegt ein nekrotischer Kern vor. Falls er vorhanden ist, zeigt er allerdings keinen Kontakt zum Lumen, bedingt durch eine dicke fibröse

Deckplatte. Erosionen entstehen auf dem Boden einer pathologisch verdickten Intima oder einer Fibroatherom-Plaue (Virmani R et al. 2006; Kolodgie FD et al. 2004). Plaue-Erosionen neigen häufiger zu Embolien als Rupturen (74 % vs 40 %) (Virmani R et al. 2006). Risikofaktoren für eine Plaue-Erosion sind Nikotin und weibliches Geschlecht. Im Durchschnitt sind die Patienten mit einer Erosion jünger als Patienten, die eine Plaqueruptur erleiden (Virmani R et al. 2006).

In der Hauptzahl der Fälle einer Thrombosierung, d. h. bei 55 - 60 %, zeigt sich eine Plaqueruptur. Die zugrunde liegende Läsion besteht aus einem nekrotischen Kern und einer dünnen Deckplatte. Im Vergleich zur Erosion zeigen sich bei den rupturierten Plaques vermehrt spaltförmige Cholesterin-Lücken im Kern, mehr vasa vasorum und mehr hämosiderinbeladene Makrophagen (Virmani R et al. 2006; Kolodgie FD et al. 2004). Durch chronische und akut entzündliche Gefäßprozesse kommt es zu einem Abbau der Kollagenfibrillen und anderen Komponenten der extrazellulären Matrix, was eine Ausdünnung der Deckplatte zur Folge hat (Galis ZS et al. 1994; Henney AM et al. 1991; Sukhova GK et al. 1999).

Die glatten Muskelzellen werden an der Produktion von Kollagen gehindert und zur Apoptose geführt (Amento EP et al. 1991; Geng YJ et al. 1997). Durch die Inflammation besteht zudem ein prokoagulatorisches Milieu des Endothels. Durch Expression von Tissue-Faktor und PAI-I kommt es zu einer Störung der Balance zwischen thrombogenen und fibrinolytischen Eigenschaften (Libby P und Theroux P 2005; Libby P 2002; Ray KK und Cannon CP 2004). Durch die Plaqueruptur kommt es zum Kontakt von Blut mit stark thrombogenen Substanzen der Gefäßwand und des nekrotischen Kerns der Plaue (Lipide, Kollagen, Tissue-Faktor, Fibronektin und von-Willebrand-Faktor). Es kommt zur Aktivierung von Faktor VIIa, Faktor Xa und Thrombin, was zur Fibrinbildung und Thrombozytenaggregation führt. Durch die Aggregation und Adhäsion der Thrombozyten werden weitere vasokonstriktive Substanzen (wie Thromboxan A₂, Serotonin und PAF) freigesetzt, die eine zusätzliche Engstellung der Gefäße hervorrufen (Viles-Gonzales JF et al. 2004). Das Ausmaß der lokalen Thrombusbildung hat unmittelbaren Einfluss auf den klinischen Verlauf und die Prognose der Patienten. Entscheidend sind ebenso die Lokalisation (je proximaler, desto ausgedehnter) sowie der anatomische Versorgungstyp und die Existenz von Kollateralen (Hölschermann H et al. 2006).

Studien zeigen, dass eine Plaue-Progression durch abgeheilte, möglicherweise „stumme“ Rupturen bedingt sein kann. Es stellen sich morphologisch Brüche in der Fibrin-Kappe dar, die aus einer Reparaturschicht aus Proteoglykanen, glatten

Muskelzellen und Kollagen-Typ III bedeckt sind. Mit der Häufigkeit der verheilten Plaquerupturen steigt die Gefäßstenosierung (Kolodgie FD et al. 2004).

Als Vorstufe der rupturierten Plaques werden die TCFA (thin cap atheroma) gesehen. Hier liegen wenig glatte Muskelzellen in der fibrösen Deckplatte vor. Im Vergleich zur rupturierten Plaque zeigen sie einen kleineren nekrotischen Kern, weniger infiltrierte Makrophagen und weniger Kalzifizierungen (Virmani R et al. 2006; Kolodgie FD et al. 2004). Risikofaktoren für die Entstehung von TCFA sind hohe Triglyceride, eine hohe Triglycerid/HDL-Ratio, ein hohes hs-CRP. Zudem sind Frauen ab dem 50. Lebensjahr häufiger betroffen.

Mit 2 – 7 % sind die „calcified nodules“ die seltenste Ursache für eine Thrombosierung. Sie bestehen aus einer kalzifizierten Platte mit umgebender fibröser Deckplatte. Der Verkalkungsherd ist eruptiv und führt durch eine Zerstörung der Deckplatte zur Thrombosierung des Gefäßes. Am häufigsten sind hiervon ältere Männer betroffen (Virmani R et al. 2006; Kolodgie FD et al. 2004).

1.6 Diagnostik

1.6.1 Nichtinvasive Diagnostik

Wichtig ist die genaue Anamnese, die die Evaluation von Risikofaktoren beinhaltet sowie die körperliche Untersuchung. Neben der Diagnosesicherung können so auch Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden.

Das Leitsymptom des akuten Koronarsyndroms ist der akute Thoraxschmerz, der allerdings eine niedrige Spezifität aufweist.

Die Angina kann sich erstmals oder als eine Akzeleration einer bisherigen stabilen Symptomatik als instabile Angina pectoris äußern. Bei Diabetikern, sehr jungen Patienten unter 40 Jahre, älteren Patienten über 75 Jahre und Frauen kann es auch zu atypischen Beschwerden bis hin zum „stummen“ Infarkt kommen. Charakteristisch sind allerdings länger als 20 min bestehende Ruheschmerzen, die eine Besserung nach Gabe von Nitraten zeigen (Hamm CW et al. 2004).

1.6.1.1 Ruhe-EKG

Das EKG mit den zwölf Standardableitungen dient zur Abgrenzung des STEMI von anderen Formen des akuten Koronarsyndroms. Das Ausmaß der ST-Streckenhebungen und die Anzahl der betroffenen Ableitungen korrelieren mit der

Größe der vom Untergang bedrohten Muskelmasse. Das neue Auftreten eines Schenkelblocks ist prognostisch ungünstig (Hamm CW et al. 2004).

Die Kriterien zur Reperfusionstherapie sind (nach Hamm CW et al. 2004):

- ST-Streckenhebung von $> 0,1$ mV in mindestens zwei zusammenhängenden Extremitätenableitungen oder
- $> 0,2$ mV in mindestens zwei zusammenhängenden Brustwandableitungen, oder
- Linksschenkelblock mit infarkttypischer Symptomatik

Ein ST-Hebungsinfarkt liegt vor, wenn bei mindestens 10-20 min Symptomatik oben genannte Kriterien nachweisbar sind. Um die Entscheidung zur Einleitung einer Reperfusionstherapie zu fällen, müssen die Laborergebnisse nicht abgewartet werden (Silber S et al. 2010; Van de Werf F et al. 2008).

1.6.1.2 Biomarker

In der Evaluierung der Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt sind die biochemischen Marker heute unverzichtbar. Es stehen Marker der Zellnekrose für die Akutphase sowie Marker der Inflammation für die langfristige Prognosebeurteilung zur Verfügung. Marker für die Zellnekrose sind die Kreatinkinase und das nur im Myokard vorkommende Isoenzym CK-MB. Troponin T und Troponin I sind jedoch hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen (Heeschen C et al. 1999; Savonitto S et al. 2002). Die Troponinbestimmung hat die höchste prognostische Aussagekraft für das Infarktrisiko im 30-Tage-Verlauf.

1.6.1.3 Echokardiografie

Der Ultraschall stellt ebenfalls eine nichtinvasive Form der Diagnostik dar. Die Echokardiografie kann zusätzliche Informationen über Wandbewegungsstörungen, Ejektionsfraktion und Vitien liefern. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, früheren Herzinfarkten, Kardiomyopathie und Linksherzhypertrophie erbringt die Echokardiografie wichtige Hinweise (Erbel R et al. 1997).

Bei Patienten mit Linksschenkelblock oder linksventrikulärer Hypertrophie im EKG kann die Echokardiografie bei der Diagnostik des akuten Myokardinfarktes weiterhelfen (Erbel R et al. 1997).

1.6.2 Invasive Diagnostik

1.6.2.1 Koronarangiografie

Neben allen Möglichkeiten der nichtinvasiven Diagnostik stellt die Herzkatheteruntersuchung den Goldstandard in der Diagnostik und Schweregradbeurteilung der koronaren Herzkrankheit dar. Sie ermöglicht die Darstellung von Stenosen bereits ab 40-prozentiger Verengung. Sones und Shirey war es erstmals 1960 möglich gewesen, die KHK in vivo zu diagnostizieren (Sones M und Shirey E 1962). Die angiografischen Befunde bilden die Basis für die Indikation zur perkutanen oder operativen Revaskularisierung und erlauben die Beurteilung des weiteren Risikos.

Für 2003 wurden in Deutschland 652.781 (im Vorjahr waren es 641.973; +1,68 %) diagnostische Herzkatheteruntersuchungen und 221.867 (Vorjahr: n = 208.178; + 6,58 %) Koronarinterventionen gemeldet. Das heißt, es wurden in der Bundesrepublik pro 100.000 Einwohner durchschnittlich 791 diagnostische Herzkatheter und 269 Koronarinterventionen durchgeführt. Bezogen auf die Wohnbevölkerung bestehen zwischen den Bundesländern deutliche Unterschiede in der Leistungsdichte. Auch besteht eine auffällige regionale Variation bei der Interventionsquote (van Buuren F et al. 2005).

1.7 Therapie

Bis 1959 war zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit und des akuten Myokardinfarktes nur die konservative Therapie mit eingeschränkten Behandlungserfolgen möglich. Durch Entwicklung der selektiven Koronarangiografie durch Mason Sones 1959 und der 1977 von Andreas Grüntzig eingeführten transluminalen Angioplastie steht zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms eine weitere Behandlungsoption zur Verfügung. Der Ablauf der Reperfusion bei Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt ist in Abbildung 4 dargestellt.

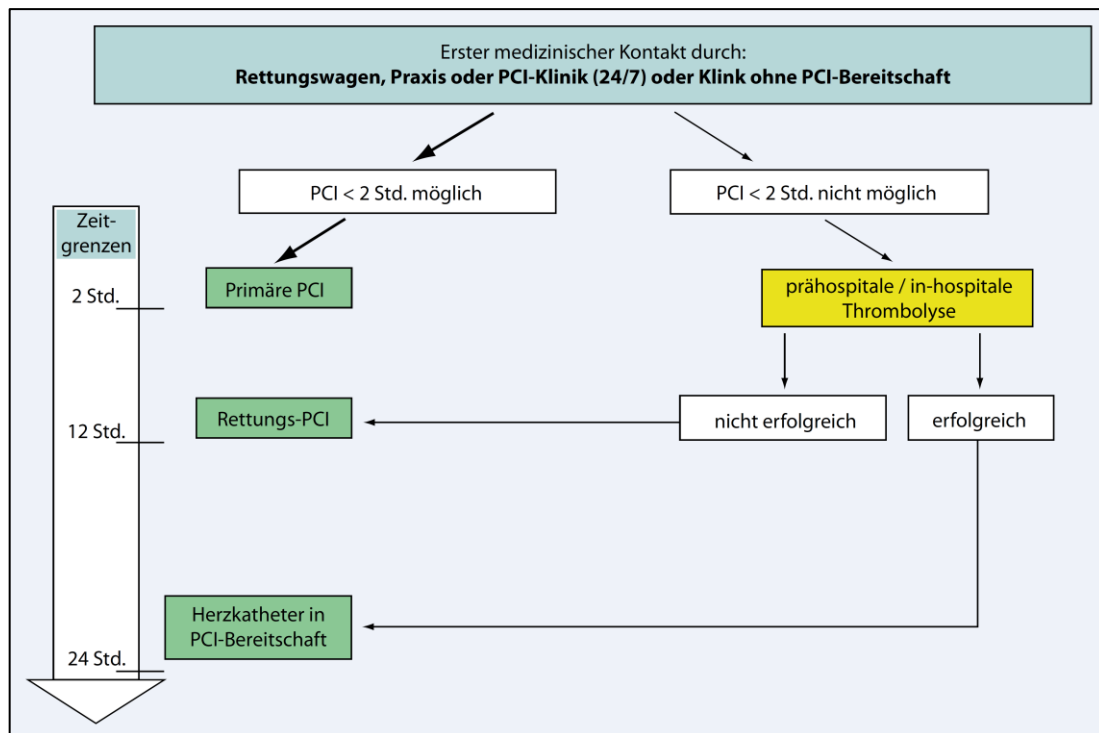


Abbildung 4: Reperfusionsstrategie bei Patienten mit STEMI (nach van de Werf F et al. 2008; modifiziert nach Silber S et al. 2010)

1.7.1 Perkutane Koronarangioplastie

Bevor eine Revaskularisation mittels Ballondilatation oder Stent-Implantation möglich ist, sollte die Diagnose invasiv gesichert werden. In mehr als 90 Prozent der Fälle beim akuten Herzhinfarkt ist dabei ein thrombotisch verschlossenes Koronargefäß nachweisbar (DeWood MA et al. 1980). Anschließend kann eine Ballondilatation mit ggf. Stent-Implantation durchgeführt werden (Antoniucci D et al. 1998; Rodriguez A et al. 1998; Schörnig A et al. 2000; Stone GW et al. 2002). Dadurch kann in der Regel die Stenose beseitigt und der Blutfluss wiederhergestellt werden. Das Ausmaß dieses Blutflusses wird nach der „Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)“ Studien - Graduierung in vier Stufen (TIMI 0-3) eingeteilt (TIMI Study Group 1985). Die Ballondilatation kann ohne eine vorherige Lyse stattfinden oder aber mit einer Lysetherapie kombiniert werden bzw. stattfinden, wenn die Lysetherapie nicht effektiv genug war.

Ca. 58,6 % aller 221.867 Koronarinterventionen, die 2003 in Deutschland durchgeführt wurden, erfolgten als ad hoc Eingriffe. In 11,6 % wurden Mehrgefäßinterventionen und in 18 % Interventionen im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms durchgeführt.

Bei 80 % aller Koronarinterventionen wurde eine adjuvante Stent-Implantation vorgenommen (Vorjahr 78,2 %). Die Zahl der implantierten Stents mit Medikamentenbeschichtung (DE-Stents) hat eine besonders starke Steigerung (+ 317 % von n = 2.888 in 2002 auf n = 9.156 in 2003) erfahren. Demnach wurden DE-Stents bei 4,1 % der PTCA-Fälle verwandt (van Buuren F et al. 2005).

Die Ergebnisse der FRISC II, der TACTICS-TIMI 18 und der RITA-3-Studie zeigen einheitlich, dass durch die invasive Behandlungsstrategie beim NSTEMI das Risiko für Tod und Myokardinfarkt signifikant gesenkt wird (Cannon CP et al. 2001; Fox KAA et al. 2002; FRISC II investigators 1999; Stone GW et al. 2002).

Vor allem Risikogruppen profitieren dabei von der invasiven Strategie im Vergleich mit der konservativen Therapie (Cannon CP et al. 2001, Morrow AD et al. 2001). Patienten mit instabiler Angina ohne Risikomarker hingegen zeigten weniger Gewinn, sie sollten wie Patienten mit stabiler Angina behandelt werden.

1.7.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie des akuten Koronarsyndroms umfasst die antiischämische Behandlung sowie die gerinnungshemmende Therapie. Dafür stehen zahlreiche Medikamente zur Verfügung.

Die antiischämische Therapie hat die Beschwerdefreiheit des Patienten zum Ziel. Nitrate und Molsidomin werden eher aufgrund klinischer Erfahrungen eingesetzt. Kontrollierte Studien, die eine Risikoreduktion durch die Einnahme von Nitraten zeigen, gibt es nicht (Curfman G et al. 1983; Kaplan K et al. 1983). Der routinemäßige Langzeiteinsatz von Nitraten oder Molsidomin beim STEMI zeigte keine signifikante Sterblichkeitsreduktion (ESPRIM Group 1994; GISSI-3 1994; ISIS-4 Collaborative Group 1995).

Der individuelle Einsatz zur Behandlung der Angina pectoris und zur Blutdruckeinstellung in der Akutphase ist allerdings möglich. Des Weiteren werden Betablocker eingesetzt. Sie sind besonders geeignet bei Patienten mit Tachykardien oder erhöhten Blutdruckwerten. Ein AV-Block oder ein schweres Asthma bronchiale sind Kontraindikationen für den Gebrauch. Beim NSTEMI liegen nur kleinere Studien zum Nutzen der Betablocker zur Vermeidung des Fortschreitens zum ausgeprägten Myokardinfarkt vor (Parodi O et al. 1986; Schwartz PJ et al. 1999; Telford AM WC 1981; Theroux P et al. 1985). Nach den Ergebnissen einer Meta-Analyse von 28 Studien führt die intravenöse Beta-Blocker Therapie beim STEMI zur Reduktion der Sterblichkeit nach Myokardinfarkt

(Yusuf S et al. 1993). Nach neueren Erkenntnissen wird die intravenöse Gabe nicht mehr empfohlen. Eine orale β -Blockergabe sollte erfolgen, sobald der Patient stabil ist (Silber S et al. 2010; van de Werf F et al. 2008). Die Metaanalyse von Studien mit Calziumantagonisten bei instabiler Angina pectoris hingegen zeigt keinen günstigen Effekt auf die Letalität und Rate der nicht-tödlichen Myokardinfarkte (Held PYS und Furberg CD 1989). Beim akuten Myokardinfarkt ohne ST-Hebung hingegen erwiesen sich Diltiazem und Verapamil als protektiv. Sie können damit eingesetzt werden, wenn Betablocker zum Beispiel aufgrund einer schweren pulmonalen Erkrankung kontraindiziert sind (Gibson RS et al. 2000; Held PYS und Furberg CD 1989; Smith NL RG und Psaty PM 1998; Theroux P et al. 1985).

ACE-Hemmer sollten alle Infarktpatienten bereits in den ersten Tagen erhalten, bei denen eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion nachgewiesen wurde oder es zur Ausbildung von Herzinsuffizienz-Zeichen kommt (Hamm CW et al. 2004; Silber S et al. 2010; van de Werf F et al. 2008). Dies führt zu einer geringen, aber signifikanten Reduktion der 30-Tages-Sterblichkeit (Flather MD et al. 2000; GISSI-3 1994; ISIS-4 Group 1995; Zuanetti G et al. 1997).

Zur gerinnungshemmenden Therapie werden Heparine, ASS, Clopidogrel und Glykoprotein-II b/III a-Antagonisten eingesetzt. ASS kann bei der instabilen Angina durch die Thrombozytenhemmung das kardiale Risiko auf etwa die Hälfte senken. „Aspirin“ gehört zur Standardtherapie (Boersma E et al. 1999; The RISC Group 1990; Theroux P et al. 1993) und ist die Grundlage der antithrombotischen Therapie des akuten Koronarsyndroms. Das Thienopyridin Clopidogrel hemmt die durch ADP (Adenosindiphosphat) induzierte Thrombozytenaktivierung (Cadroy Y et al. 2000). Zur Dauertherapie wird eine Dosierung von 75 mg/Tag empfohlen. Im Akutfall kann der Wirkungseintritt durch eine höhere Dosierung beschleunigt werden (3 h nach 600 mg) (Hamm CW et al. 2004). Die Kombination von Clopidogrel und ASS ist auch wirksam zur Verhinderung einer Stentthrombose nach Stentimplantation (Leon M et al. 1998; Schörning A et al. 1996).

Auch bei Patienten mit instabiler Angina pectoris verbunden mit positiven Markerproteinen und ST-Streckensenkungen erwies sich die Kombinationstherapie als überlegen (Yusuf S et al. 2001).

Heparine sollten nach einer Metaanalyse kleinerer Studien bei instabiler Angina zusätzlich zu ASS gegeben werden, da darunter eine Reduktion des Risikos von Tod und Myokardinfarkt beobachtet wurde, die allerdings nicht statistisch signifikant war (Oler A et al. 1996). Für das niedermolekulare Heparin Enoxaparin

zeigen Studien beim Einsatz bei instabiler Angina pectoris eine Überlegenheit gegenüber dem Einsatz von unfractioniertem Heparin (Antman EM et al. 2002; Antman EM et al. 1999 A und B; Cohen M et al. 1997; Eikelboom JW et al. 2000). Unfractioniertes Heparin hemmt prinzipiell Faktor X a und Thrombin gleichermaßen, niedermolekulares Heparin vermehrt Faktor X a. Nachteilig für die routinemäßige Anwendung ist die bisher noch erschwerte Kontrollmöglichkeit bei Blutungen durch Messung von Antifaktor X a und die eingeschränkte Möglichkeit der Antagonisierung.

Der Vorteil der niedermolekularen Heparine liegt vor allem in der einfachen Anwendbarkeit und der meist nicht nötigen Überwachung der Gerinnung. Bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz ist eine Dosisanpassung notwendig (Spinler SA et al. 2003). Nach den ESC-Leitlinien sollte bei Patienten, bei denen eine primäre PCI erfolgen soll, zusätzlich zu ASS (i. v. Gabe oder zum Kauen) und einer Bolusdosis eines Thienopyridinderivates Bivalirudin oder unfractioniertes Heparin gegeben werden (Silber S et al. 2010; van de Werf F 2008). Bei Einleitung einer Fibrinolyse sind dies vorzugsweise Enoxaparin oder Heparin (Silber S et al. 2010; van de Werf F 2008). Diese Antikoagulation sollte bis nach der PCI bzw. 24 – 48 Stunden nach der Fibrinolyse erfolgen (Silber S et al. 2010; van de Werf F 2008).

Zur Thrombozytenaggregation kommen des Weiteren Glykoprotein-II b/III a-Antagonisten zum Einsatz. Diese blockieren die Bindung von Fibrinogen an die Glykoprotein-IIb/IIIa- Rezeptoren und damit die Ausbildung von Fibrinogenbrücken zwischen Thrombozyten. Die prähospital Gabe kann allerdings nach der neuesten Studienlage nicht empfohlen werden. Auch der routinemäßige Einsatz ist in Anbetracht neuer Studien fraglich (Silber S et al. 2010; van de Werf F et al. 2008).

Eine weitere medikamentöse Therapiemöglichkeit ist die Fibrinolyse beim akuten Herzinfarkt. Zum Einsatz kommen dabei die Fibrinolytika Streptokinase, Alteplase, Reteplase und Tenecteplase. Die Wirksamkeit der Fibrinolyse bei ST-Streckenherzinfarkt ist bis zur zwölften Stunde nach Symptombeginn belegt und strikt zeitabhängig (Assessment of the Safety and Efficacy of a new Thrombolytic Investigators 1999; FTT Collaborative Group 1994; GISSI 1986; International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics 1995; ISIS-2 Collaborative Group 1988; ISIS-3 Collaborative Group 1992; Neuhaus KL et al. 1989; The GUSTO Investigators 1993).

In den ersten zwei bis vier Stunden nach Symptombeginn besteht ein exponentieller Wirksamkeitsverlust der Lysetherapie (Boersma E et al. 1996), danach fällt sie linear ab. Der Zeitgewinn durch eine prähospitale Lyse im Vergleich zur stationären Lyse beträgt zwischen 30 und 130 Minuten (Morrison LJ et al. 2000). Die prästationäre Fibrinolyse ist in den ersten drei Stunden nach Schmerzbeginn besonders wirksam und einer primären Katheterintervention bezüglich Reduktion der Letalität gleichwertig (Bonney E et al. 2002; Steg PG et al. 2003; Widimsky P et al. 2003). Hauptrisiko der Fibrinolyse sind Blutungen, insbesondere intrakranielle Blutungen am ersten Tag (Berkowitz SD et al. 1997; FTT Collaborative Group 1994; Maggioni AP et al. 1992). Bei Patienten über 75 Jahre (und einem Zeitintervall zwischen Schmerzbeginn und Fibrinolysebeginn von weniger als zwölf Stunden) ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis für eine thrombolytische Therapie aufgrund der Datenlage umstritten (Berger AK et al. 2000; Thiemann DR et al. 2000). Die Daten aus randomisierten Studien rechtfertigen die Fibrinolyse aber auch in dieser Altersgruppe (White H 2000).

2 Ziel der Arbeit

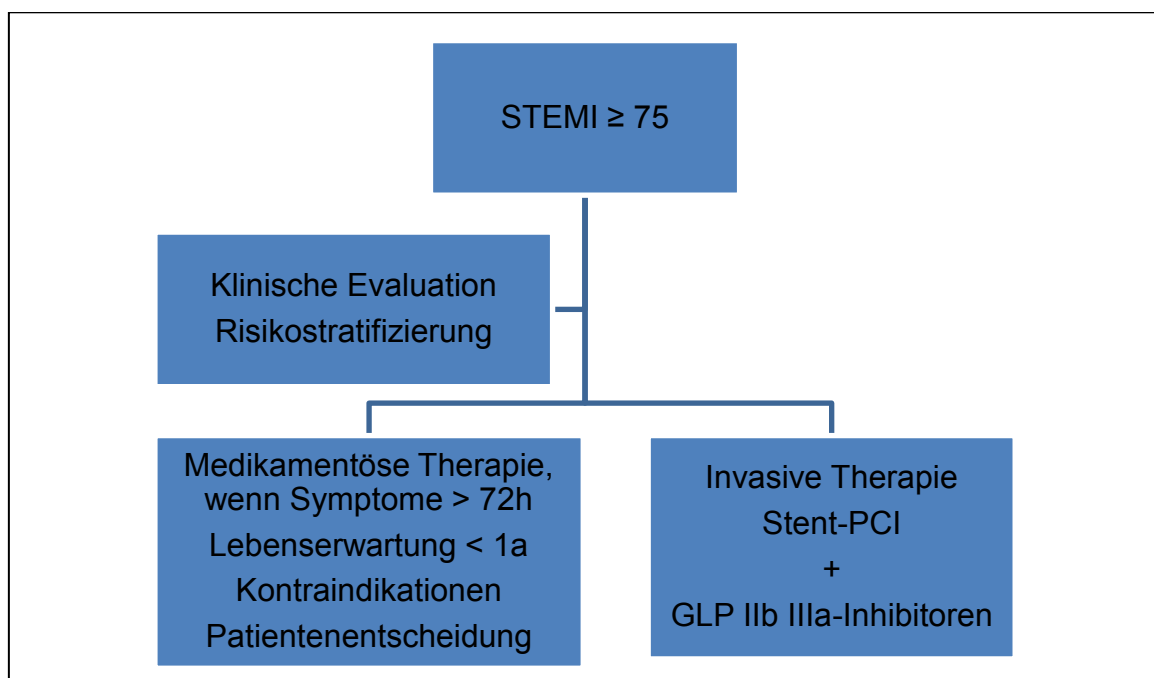
Ziel der Arbeit ist es, Kurzzeitüberleben und Langzeitüberleben nach invasiver und konservativer Therapie des akuten ST-Hebungsinfarktes zu ermitteln und die Effizienz einer Revaskularisation zu eruieren. Wichtige Risikofaktoren für einen kardialen Tod sollen hervorgehoben werden und zur Entwicklung einer Therapieempfehlung speziell für Patienten über 75 Jahre im Rahmen einer retrospektiven Studie an der Klinik für Innere Medizin der Universität Jena dienen.

Da bei älteren Patienten mit einer längeren Hospitalisationszeit und erhöhten Kosten zu rechnen ist, sollen in einem gesonderten Teil dieser Arbeit besondere ökonomische Aspekte bei älteren Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom dargestellt werden und in Abhängigkeit von der jeweiligen Therapiegruppe, das heißt konservative oder invasive Therapie, betrachtet werden. Die aus dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse zur Wahl des therapeutischen Vorgehens sollen ausgewertet und kritisch mit der aktuellen Literatur diskutiert werden.

3 Methodik

Die durchgeführte Studie basiert auf einer retrospektiven Analyse klinischer und anamnestischer Daten einer definierten Patientengruppe sowie der Evaluation der kardialen Ereignisse während eines definierten Nachbeobachtungszeitraumes.

Untersucht wurden alle Patienten, die in den Jahren 2006 und 2007 mit der Diagnose eines akuten Koronarsyndroms in der Klinik für Innere Medizin 1 des Universitätsklinikums Jena behandelt wurden und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein Mindestalter von 75 Jahren hatten. Nachfolgende Grafik 1 zeigt das Prozedere bezüglich der Therapiewahl nach der Diagnosestellung. Für ein konservatives, das heißt, für ein medikamentöses Prozedere wurde sich entschieden, wenn die Symptome länger als 72 Stunden dauerten, eine reduzierte Lebenserwartung von unter einem Jahr bestand oder Kontraindikationen aufgrund weiterer Komorbiditäten und erhöhter Blutungsgefahr bestanden. Auf eine invasive Therapie wurde ebenso im Falle einer Ablehnung durch den Patienten oder der Bevollmächtigten verzichtet. Lag keine dieser Einschränkungen vor, erfolgte die invasive Therapie im Sinne einer Koronarangiografie mit Stent-Implantation sowie die Gabe von GLP-IIb/IIIa-Inhibitoren.



Grafik 1: Therapiegruppen

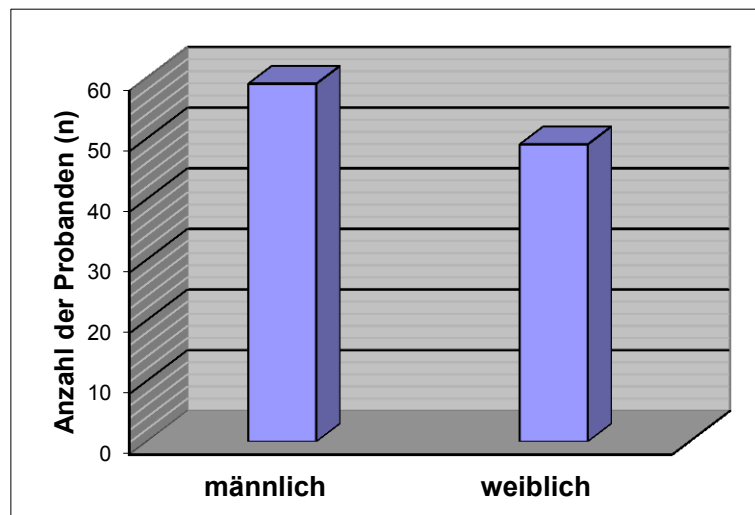
3.1 Patientenkollektiv

Die Studie umfasst 108 Patienten, die im Zeitraum Januar 2006 bis Dezember 2007 mit einem akuten ST-Hebungsinfarkt in der Klinik für Innere Medizin 1 des Universitätsklinikums Jena behandelt wurden.

In Tabelle 1 wird die Geschlechtsverteilung als absolute und relative Häufigkeit gezeigt. Es wurden die Daten von 59 Männern und 49 Frauen einbezogen, das entspricht einer prozentualen Verteilung von 54,6 % männlichen und 45,4 % weiblichen Patienten.

Tabelle 1: Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv

Geschlecht	Häufigkeit	Prozent
Männlich	59	54,6
Weiblich	49	45,4
Gesamt	108	100,0



Grafik 2: Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv in absoluter Häufigkeit

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 80,3 Jahren und bewegte sich zwischen einem Minimum von 75 und einem Maximum von 97 Jahren.

Tabelle 2: Altersverteilung im Patientenkollektiv

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Alter	108	75	97	80,3	4,9

3.2 Untersuchungsmaterialien

Eingang in die Untersuchung fanden anamnestische Angaben, klinische und paraklinische Untersuchungsbefunde, Verläufe aus den Krankenakten sowie dem Krankenhausinformationssystem, Ergebnisse aus invasiven Untersuchungen und Befunde bildgebender Verfahren. Zur Beurteilung des weiteren Verlaufes wurden die Patienten anhand eines einheitlichen Fragebogens telefonisch befragt, sowie niedergelassene Ärzte und Meldeämter angeschrieben.

3.3 Methoden

3.3.1 Datenerhebung

Es wurden Daten zum Krankheitsverlauf der letzten vier Wochen vor Klinikaufnahme und zu Vorerkrankungen gesammelt. Neben der Erfassung der klinischen Symptomatik war die Erhebung der kardialen Risikofaktoren wichtig. Als Risikofaktoren galten Nikotinabusus, bekannte koronare Herzkrankheit, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, periphere arterielle Verschlusskrankheit und Schlaganfall in der Anamnese. Die zu erfassenden Risikofaktoren wurden von bisherigen großen Studien, wie der Framingham-Study abgeleitet. Zudem wurden weitere Nebenerkrankungen, wie chronische Lungenerkrankung, Niereninsuffizienz oder eine vorliegende Tumorerkrankung erfasst.

Wichtig waren ebenfalls die Symptome, die zur Vorstellung im Krankenhaus führten und das Vorliegen stabiler oder instabiler Angina pectoris.

Der klinische Status bei Aufnahme im Krankenhaus wurde erfasst. Dabei wurde erhoben, ob sich die Patienten beim Eintreffen in der Notaufnahme im kardiogenem Schock befanden, ob Katecholamine appliziert werden mussten und ob eine Beatmung oder eine Reanimation von Nöten war.

Kriterien des kardiogenen Schocks (nach van de Werf F et al. 2008)

Klinischer Zustand mit Zeichen der Organminderperfusion

1. Systolischer Blutdruck < 90 mmHg und erhöhte Füllungsdrücke (Wedge-Druck > 20 mmHg)
2. Vermindertes HZV (CI < 1,8 L/min/qm)
3. Falls Katecholamine und/oder eine intraaortale Ballonpumpe notwendig sind, um eine adäquate Hämodynamik aufrechtzuerhalten.

Glasgow Coma Scale (nach Teasdale G und Jennett B 1974)

Es wurde notiert, ob die Glasgow Coma Scale bei Eintreffen des Patienten im Krankenhaus pathologisch oder unauffällig war. Dabei galt eine Punktezahl von < 14 Punkten als pathologisch. Tabelle 3 zeigt die Punktevergabe nach der Glasgow Coma Scale.

Tabelle 3: Glasgow Coma Scale (Teasdale G und Jennett B 1974)

Punkte	Augen öffnen	Verbale Kommunikation	Motorische Reaktion
6			befolgt Aufforderungen
5		konversationsfähig, orientiert	gezielte Schmerzabwehr
4	spontan	konversationsfähig, desorientiert	ungezielte Schmerzabwehr
3	auf Aufforderung	unzusammenhängende Worte	auf Schmerzreiz Beugeabwehr (abnormale Beugung)
2	auf Schmerzreiz	unverständliche Laute	auf Schmerzreiz Strecksynergismen
1	keine Reaktion	keine verbale Reaktion	keine Reaktion auf Schmerzreiz

Des Weiteren wurden laborchemische Daten wie Blutbild, Kreatininwert, Elektrolyte, Gerinnungsstatus, HbA1c, Glukosewerte, Troponin, LDH, Kreatininkinase und BNP notiert.

Die Patienten wurden mithilfe der Kriterien der TIMI Study Group nach Infarktclassen unterteilt sowie nach Vorliegen eines ST-Hebungsinfarktes oder Nicht-ST-Hebungsinfarktes unterschieden. Anhand der klinischen Daten wurden Risikoscores ermittelt.

Infarktklassen (Thygesen K et al. 2007; Christ G 2008):

- Typ 1: spontaner Myokardinfarkt aufgrund eines primären Ereignisses wie Plaqueruptur, Erosion, Fissur oder Dissektion
- Typ 2: sekundärer Myokardinfarkt, der durch eine Ischämie aufgrund eines Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch wie z. B. Anämie, Arrhythmien, Hypertonie (Hypotonien), Koronarspasmus und Koronarembolie verursacht wird
- Typ 3: plötzlicher unerwarteter Herztod
- Typ 4a: Myokardinfarkt assoziiert mit PCI
- Typ 4b: Myokardinfarkt assoziiert mit Stentthrombose
- Typ 5: Myokardinfarkt assoziiert mit CABG

TIMI Risk Score (STEMI) (Morrow AD et al. 2000)

- Bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt
- 3P Alter >75 Jahre
- 2P Alter zwischen 65 und 75 Jahren
- 1P Diabetes mellitus oder art. Hypertonus oder Angina pectoris
- 3P Systolischer RR unter 100 mmHg
- 2P Herzfrequenz über 100/min
- 2P Killip Klasse II-IV
- 1P Gewicht unter 67 kg
- 1P Anteriore ST-Hebung, Linksschenkelblock oder Linksanteriorer Hemiblock
- 1P Zeit bis zur Behandlung mehr als 4 Stunden

TIMI Risk Score (Instabile Angina pectoris/NSTEMI) (Morrow AD et al. 2002)

Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt. Jede klinische Variable wird mit einem Punkt bewertet.

1. Alter ≥ 65 Jahre
2. ≥ 3 Risikofaktoren
3. bekannte KHK
4. ASS innerhalb der letzten 7 Tage
5. Rezidivierende schwere Angina pectoris
(≥ 2 Mal innerhalb von 24 Stunden)
6. erhöhte Biomarker
7. ST-Senkung ≥ 0.5 mm

Killip Klassifikation der Herzinsuffizienz bei akutem Myokardinfarkt (Killip T und Kimball JT 1967)

Im Rahmen des Herzinfarktes kann es zu einer akuten Linksherzdekompensation kommen, die vor allem eine prognostische Bedeutung hat und nach der Killip-Klassifikation klinisch in vier Schweregrade eingeteilt wird (Baenkler HW et al. 2010): siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: Killip Klassifikation der Herzinsuffizienz bei akutem Myokardinfarkt (nach Killip T und Kimball JT 1967; modifiziert nach Baenkler et al. 2010)

Stadium	Klinik	Letalität
I	keine pulmonale Stauung	Letalität < 5 %
II	Rasselgeräusche <50 % der Lunge, 3. Herzton, erhöhter zentraler Venendruck	Letalität 10-20 %
III	Lungenödem, Rasselgeräusche >50 % der Lunge	Letalität 30-40 %
IV	kardiogener Schock	Letalität 70-90 %

Ereignisse während des stationären Aufenthaltes, d. h. Reinfarkt, Re-Koronarangiografie und intrahospitaler Tod sowie die Dauer des Aufenthaltes wurden dokumentiert. Ebenso wurden Daten aus der erfolgten invasiven Untersuchung entnommen, hierzu zählte die Anzahl der betroffenen sowie die Anzahl der hochgradig verschlossenen Gefäße, d. h. mehr als 75-prozentige Stenosierungen und die Anzahl der behandelten Gefäße. Die Anzahl der implantierten Stents wurde ebenfalls registriert. Die erfolgte Initialtherapie sowie die medikamentöse Therapie, insbesondere die Antikoagulation wurden festgehalten. Bei den Entlassungsmedikamenten waren ACE-Hemmer, Betablocker, Diuretika und Calciumantagonisten zu notieren sowie die Antikoagulation mit ASS, Clopidogrel oder Falithrom und auch, wie lange die Gabe von Clopidogrel erfolgen sollte.

Alle erfassten Daten wurden in einer Datenbank gesammelt. Die Datenbank wurde mittels Microsoft Access selbst erstellt. Es wurden sogenannte Formulare zu den Patientenstammdaten, zur Krankheitsgeschichte der letzten vier Wochen sowie den Risikofaktoren, zur Klinikaufnahme und den invasiven Daten entworfen. Die Datenbank diente der Standardisierung der Datensammlung und kann in Zukunft auch für andere Untersuchungen genutzt werden.

3.3.2 Follow-up

Daten aus dem Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr nach dem Ereignis wurden den Archiven der Klinik entnommen sowie von den Patienten mithilfe eines einheitlichen Fragebogens persönlich erfragt. Es wurden aber auch schriftliche Anfragen an niedergelassene Ärzte und in wenigen Fällen an Meldebehörden gestellt.

Erfragt wurden folgende Endpunkte: erneuter Infarkt, erneute Koronarangiografie und Tod, sowie Todesdatum und Todesursache sowie, wenn bekannt, die genaue Ursache und Einteilung in kardiale und nicht kardiale Genese.

3.3.3 Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Der Schwerpunkt der Arbeit lag in der Analyse von Überlebenszeiten und kardiologischen Ereignissen abhängig von der Initialtherapie der Patienten. Alle statistischen Prozeduren wurden mittels einer Microsoft Office Access 2003 Datenbank sowie des Statistikprogrammes SPSS 11.5 durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in Textform und zum Teil grafisch dargestellt.

Es wurden die univariante Varianzanalyse (ANOVA) sowie der Chi-Quadrat-Vierfeldertest verwendet. Ein signifikanter Unterschied wurde bei einem p-Wert von kleiner 0,05 und ein hoch signifikanter Unterschied bei $p < 0,01$ angenommen. Das Follow-up umfasst ein Jahr nach dem Erstereignis. Anhand der erfassten Endpunkte konnte der Therapieerfolg abgeschätzt werden. Als Endpunkte galten erneuter Infarkt, erneute Koronarangiografie, Bypass-Operation sowie Tod.

3.4 Literaturrecherche

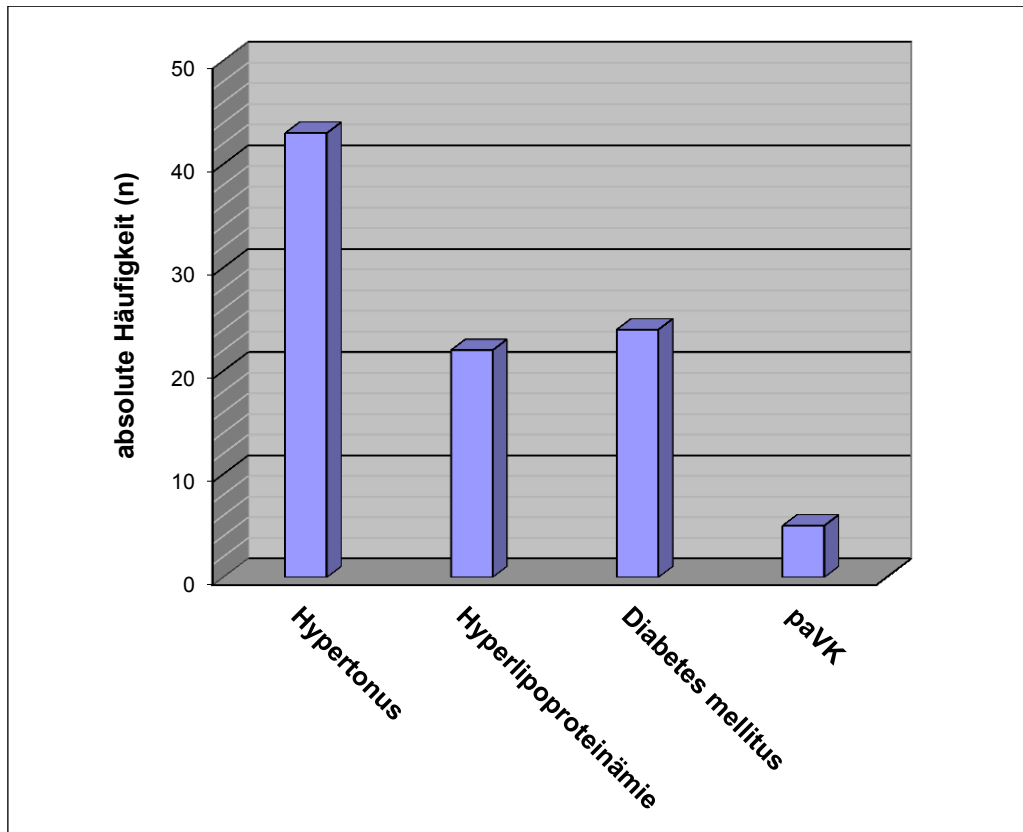
Die Literaturrecherche wurde mithilfe der Literaturdatenbanken MEDLINE[®] und PubMed[®], der Google[™]-Suchmaschine sowie Fachzeitschriften durchgeführt. Wichtige Angaben wurden den Literaturverzeichnissen vorhandener Publikationen entnommen.

4 Ergebnisse

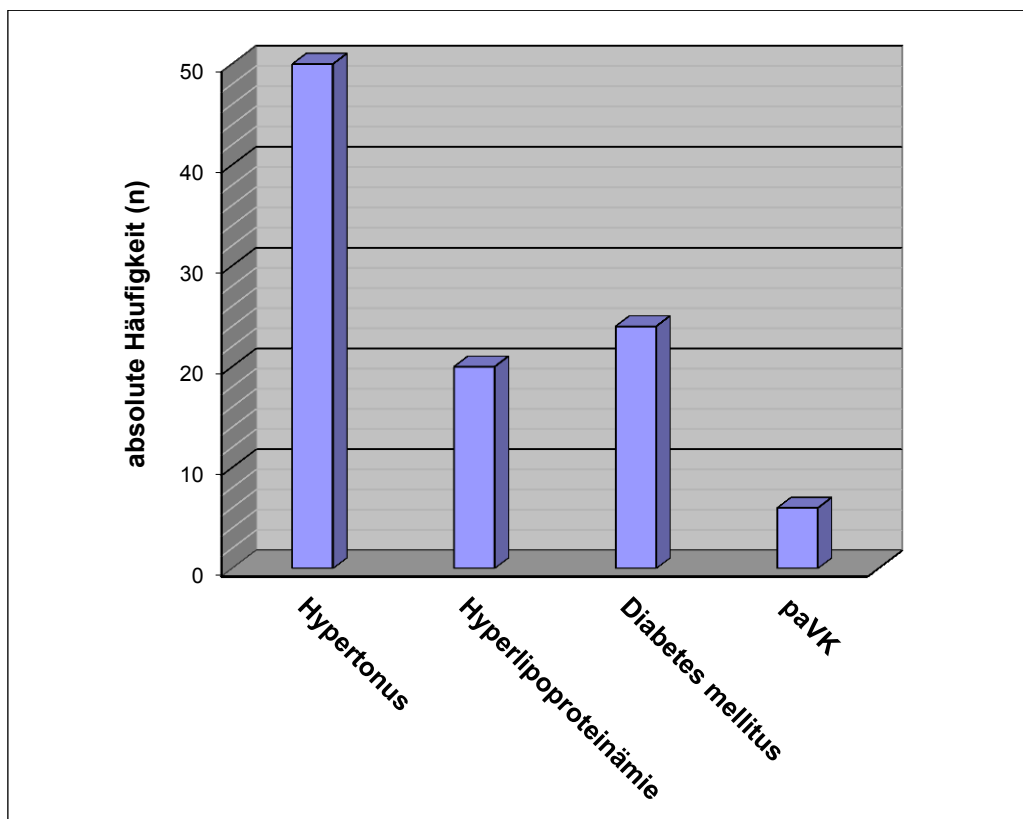
4.1 Erfasste Risikofaktoren im Patientenkollektiv

Bei 95 Patienten (88 %) lag eine arterielle Hypertonie vor, 52 davon waren männlich, 43 Patienten waren weiblich. Das Vorhandensein einer Hyperlipoproteinämie wurde bei 42 Patienten (38,9 %), 20 Männern und 22 Frauen beschrieben. An einem Diabetes mellitus waren 48 Personen (44,4 %) erkrankt, davon 40,7 % Männer und 49 % Frauen. Eine Niereninsuffizienz wurde in 43 Fällen (39,8 %) notiert. Der Nikotinkonsum war nur unzureichend erfasst worden. Nur in 9 von 108 Fällen waren Angaben dazu gemacht worden. Im untersuchten Kollektiv wurde eine arterielle Verschlusskrankheit nur bei 11 Patienten (10,8 %) angegeben.

Die Grafik 3 und die Grafik 4 zeigen die Häufigkeit als absolute Fallzahlen unterteilt nach dem Geschlecht.



Grafik 3: Häufigkeit der Risikofaktoren bei Frauen in absoluten Fallzahlen



Grafik 4: Häufigkeit der Risikofaktoren bei Männern in absoluten Fallzahlen

Tabelle 5 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Risikofaktoren und Komorbiditäten in Abhängigkeit vom Geschlecht.

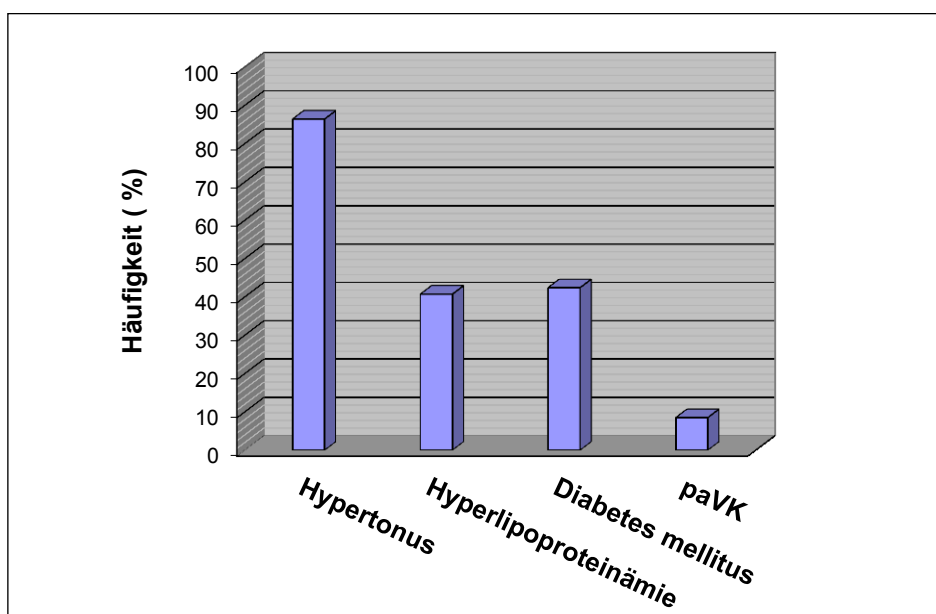
Tabelle 5: Verteilung von Risikofaktoren und Komorbiditäten nach Geschlecht

Arterielle Hypertonie			
Geschlecht		Häufigkeit	Prozent
Männer	Nein	7	11,9
	Ja	52	88,1
	Gesamt	59	100,0
Frauen	Nein	6	12,2
	Ja	43	87,8
	Gesamt	49	100,0
Hyperlipoproteinämie			
Männer	Nein	39	66,1
	Ja	20	33,9
	Gesamt	59	100,0
Frauen	Nein	27	55,1
	Ja	22	44,9
	Gesamt	49	100,0
Diabetes mellitus			
Männer	Nein	35	59,3
	Ja	24	40,7
	Gesamt	59	100,0
Frauen	Nein	25	51,0
	Ja	24	49,0
	Gesamt	49	100,0
pAVK			
Männer	Nein	53	89,8
	Ja	6	10,2
	Gesamt	59	100,0
Frauen	Nein	44	89,8
	Ja	5	10,2
	Gesamt	49	100,0

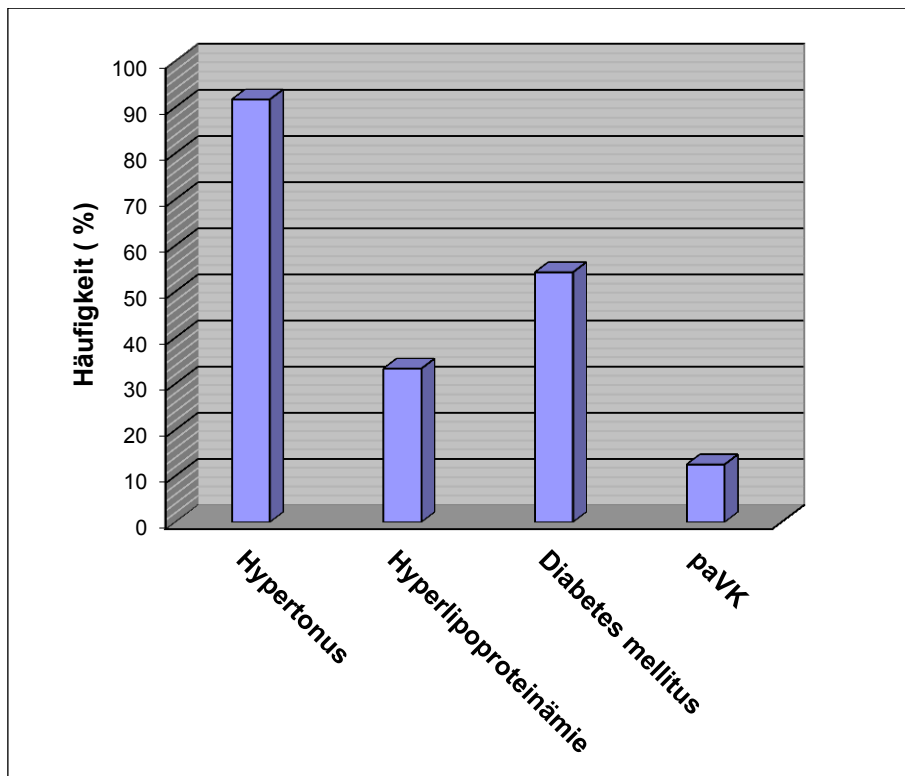
Zum weiteren Vergleich wurden die Patienten in Altersgruppen unterteilt. Gruppe 1 umfasst alle 75- bis 79-jährigen Patienten, das entspricht einer Anzahl von 59. In Gruppe 2 befinden sich 24 Patienten im Alter von 80 bis 84 Jahren und in Gruppe 3 die restlichen 25 Patienten ab einem Alter von 85. Nach Unterteilung des Patientenkollektivs in diese 3 Altersgruppen zeigte sich folgende Häufigkeit der Risikofaktoren. In der Altersgruppe der 75- bis 79-Jährigen zeigt sich bei 51 Patienten (86,4 %) ein arterieller Hypertonus. Bei den 80- bis 84-Jährigen sind es 22 Patienten, die an einem arteriellen Hypertonus leiden, das entspricht einer prozentualen Häufigkeit von 91,7 %. Bei den 85-Jährigen oder älteren leiden ebenfalls 22 Patienten an einem Hypertonus (88 %). Eine Fettstoffwechselstörung liegt in der Altersgruppe 1 bei 24 Patienten (40,7 %) vor. In Gruppe 2 sind es 8 Personen, damit 33,3 %. In der Altersgruppe 3 bestand bei 10 Patienten (40 %) eine Hyperlipoproteinämie.

Ein Diabetes mellitus wurde bei 25 Patienten (42,4 %) von 75-79 Jahren beschrieben. In der Gruppe der 80- bis 84-Jährigen litten 13 Patienten (54,2 %) an einem Diabetes mellitus. Bei den über 84-Jährigen traf dies für 10 Patienten (40 %) zu.

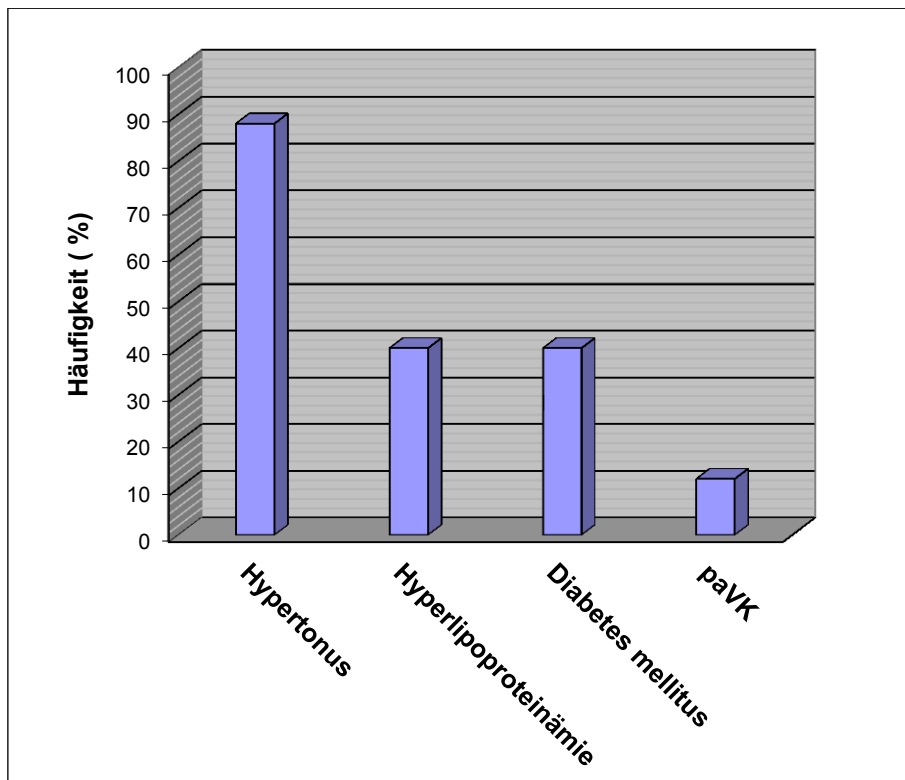
An einer Niereninsuffizienz litten 24 Patienten (40,7 %) der Gruppe 1, 9 Patienten (37,5 %) der Gruppe 2 und 10 Patienten (40 %) der Gruppe 3. Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit wurde bei 5 Patienten der Gruppe 1 (8,5 %), und jeweils 3 Patienten der Gruppen 2 (12,5 %) und 3 (12 %) dokumentiert. In Grafik 5, Grafik 6 und Grafik 7 sind die Verteilungen der Risikofaktoren in den drei unterschiedlichen Altersgruppen dargestellt.



Grafik 5: Risikofaktoren in der Gruppe der 75 – 79-Jährigen in prozentualer Häufigkeit



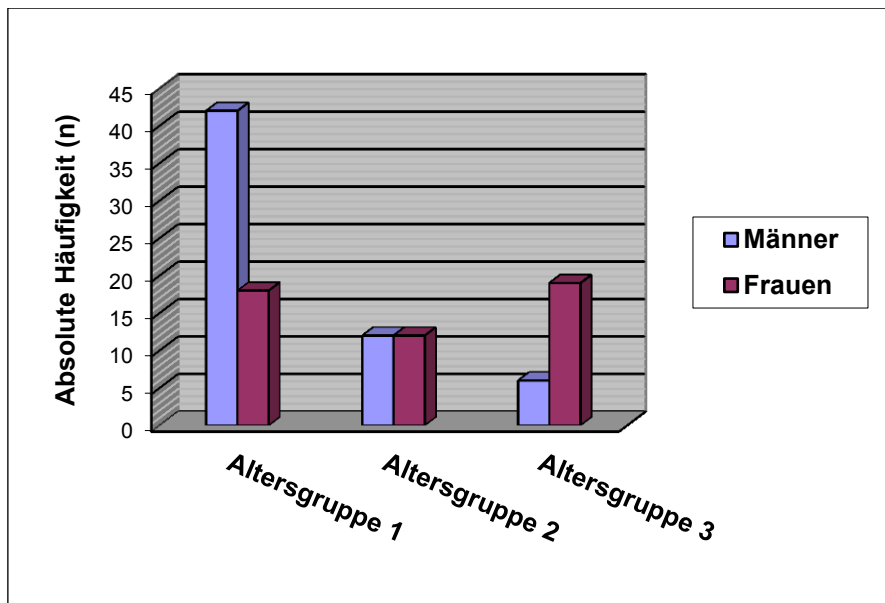
Grafik 6: Risikofaktoren in der Gruppe der 80 - 84-Jährigen in prozentualer Häufigkeit



Grafik 7: Risikofaktoren in der Gruppe der über 85-Jährigen in prozentualer Häufigkeit

4.2 Geschlechtsverteilung in den Altersgruppen

Bezüglich der Geschlechterverteilung zeigt sich eine überzufällig erhöhte Anzahl an Frauen in den höheren Altersgruppen. Während im Alter von 75 - 79 Jahren der Anteil der Frauen bei 30 Prozent lag und in der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen bei 50 Prozent, zeigte sich bei den über 85-Jährigen eine signifikant höhere Anzahl von Frauen mit 76 Prozent.



Grafik 8: Geschlechtsverteilung innerhalb der drei Altersgruppen des Kollektivs in absoluten Zahlen

4.3 Vorerkrankungen im Patientenkollektiv

An Vorerkrankungen bestand bei 21 Männern (35,6 %) und 22 Frauen (44,9 %) eine Niereninsuffizienz. Zudem bestand bei 9 Patienten (8,3 %) ein Zustand nach Apoplex, bei einem Patienten (0,9 %) war es in der Vorgeschichte zu einer intrakraniellen Blutung gekommen.

Bei 9 Patienten (8,3 %) wurde eine Tumorerkrankung dokumentiert.

8 Personen (7,4 %) hatten einen Schrittmacher, 1 Patient (0,9 %) einen Defibrillator. Bei 27 Patienten (25 %) bestand ein Vorhofflimmern, davon bei 4 Patienten ein persistierendes Vorhofflimmern.

Eine chronisch obstruktive Bronchitis wurde bei 18 Patienten (16,7 %) angegeben.

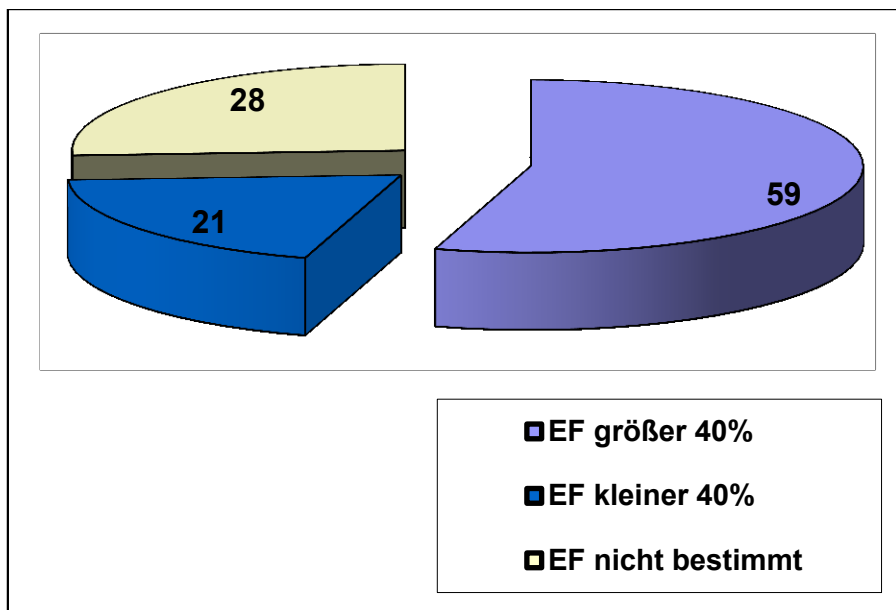
Tabelle 6 zeigt eine Übersicht zu den Vorerkrankungen im Patientenkollektiv unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit.

Tabelle 6: Vorerkrankungen im Patientenkollektiv

Niereninsuffizienz		
	Häufigkeit	Prozent
Nein	65	60,2
Ja	43	39,8
Gesamt	108	100,0
Zustand nach Apoplex		
	Häufigkeit	Prozent
Hirnfarkt	9	8,3
ICB	1	0,9
kein	98	90,7
Gesamt	108	100,0
Tumorleiden		
	Häufigkeit	Prozent
Nein	99	91,7
Ja	9	8,3
Gesamt	108	100,0
Schrittmacher		
	Häufigkeit	Prozent
Unbekannt	1	0,9
ICD	1	0,9
kein	98	90,7
PM	8	7,4
Gesamt	108	100,0
Vorhofflimmern		
	Häufigkeit	Prozent
kein	78	72,2
paroxysmal	4	3,7
permanent	19	17,6
persistierend	4	3,7
unbekannt	3	2,8
Gesamt	108	100,0
COPD		
	Häufigkeit	Prozent
Nein	90	83,3
Ja	18	16,7
Gesamt	108	100,0

4.4 Initiale Ejektionsfraktion

Vor Beginn einer Koronarangioplastie zeigte sich echokardiografisch oder leavokardiografisch bei 21 Patienten (19,4 %) eine Ejektionsfraktion unter 40 Prozent. Bei 59 (54,6 %) wurde eine EF von über 40 Prozent notiert. Bei 28 Personen (25,9 %) wurde die initiale Ejektionsfraktion nicht bestimmt. In Grafik 9 ist dies grafisch dargestellt.



Grafik 9: Initiale Ejektionsfraktion in absoluten Fallzahlen

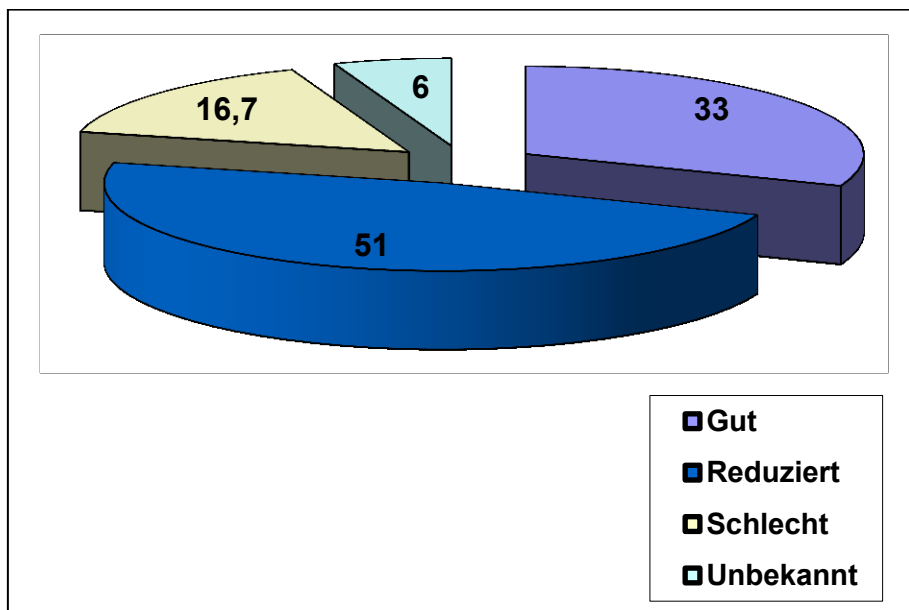
4.5 Kreislaufstillstand

Vor dem Eintreffen in der Notaufnahme bzw. bei Aufnahme im Krankenhaus war bei 8 Patienten (7,4 %) ein Kreislaufstillstand aufgetreten. Eine kardiopulmonale Reanimation war erfolgt.

4.6 Klinischer Zustand bei Eintreffen in der Notaufnahme

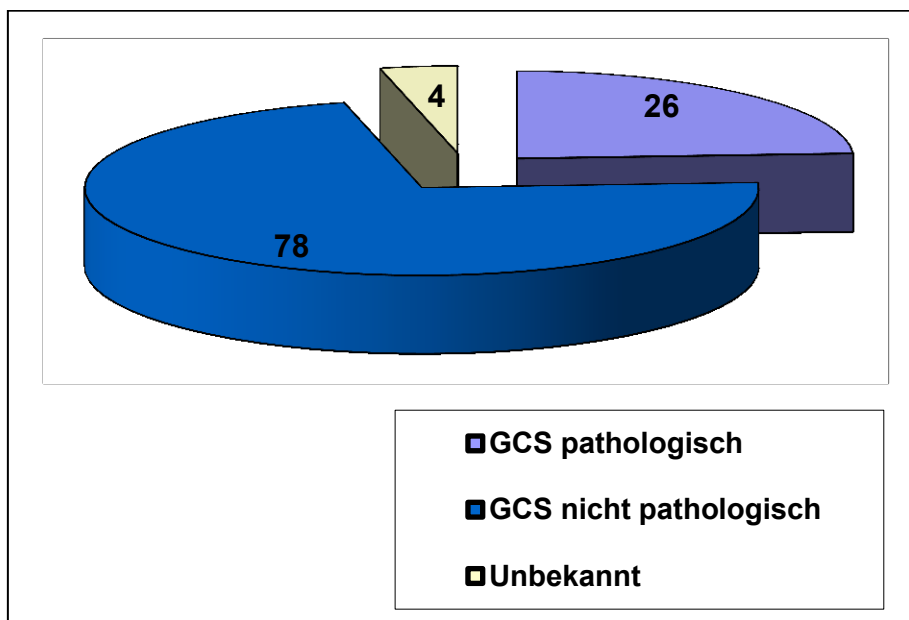
Beim Eintreffen in der Notaufnahme bzw. bei Aufnahme im Krankenhaus zeigte sich bei 68 Patienten (63 %) eine Herzinsuffizienz. Davon bei 23 Personen ein NYHA-Stadium II, bei 30 Personen (27,8 %) Stadium III und bei 15 Patienten (13,9 %) sogar Stadium IV.

Ein kardiogener Schock lag bei 30 Patienten (27,8 %) des Patientenkollektivs vor. Dies ist in der Grafik 10 beschrieben.



Grafik 10: Vorliegen eines Schocks bei Aufnahme in absoluten Fallzahlen

Bei Eintreffen im Krankenhaus wurde zudem die Glasgow Coma Scale erhoben. Pathologische, d. h. reduzierte Werte zeigten sich hier bei 26 Patienten (24,1 %). 78 Personen (72,2 %) erreichten eine volle Punktzahl. Nur bei 4 Patienten waren keine Angaben gemacht worden.

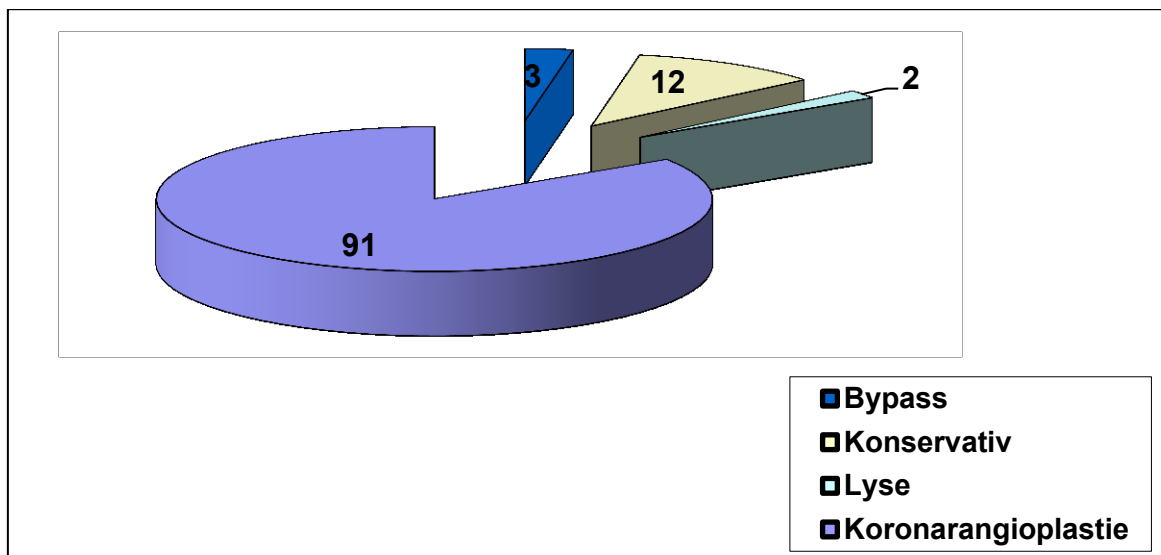


Grafik 11: Glasgow Coma Scale des Patientenkollektivs bei Aufnahme

4.7 Initialtherapie

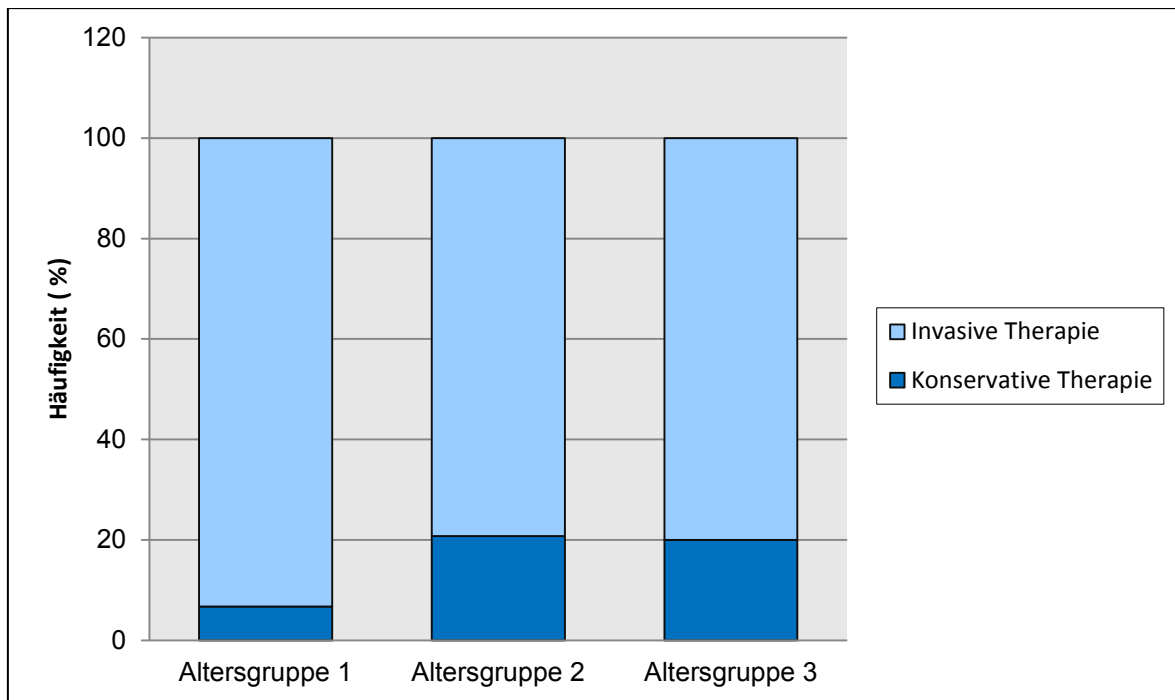
12 Patienten des Gesamtkollektivs (11,1 %) wurden einer konservativen Therapie zugeführt. Bei allen diesen Patienten wurde gemäß OAT-Studie (Hochmann J et al. 2006) die medikamentöse Therapie aufgrund einer seit über 72 Stunden bestehenden Symptomatik eingeleitet.

Bei 2 Patienten (1,9 %) erfolgte eine sofortige Lysetherapie. Im Anschluss daran fand eine Koronarangioplastie statt. 94 Patienten (87 %) erhielten eine Koronarangiographie, wobei bei 2 Patienten (1,9 %) ohne weitere Intervention eine Bypass-Operation erfolgte. Bei einem Patienten erfolgte primär eine Koronarangioplastie und im Anschluss die Bypass-OP. Insgesamt erhielten damit 3 Patienten (2,85 %) einen Bypass. 91 Patienten erhielten eine primäre perkutane Koronarangioplastie. Dies wird in Grafik 12 dargestellt.



Grafik 12: Initialtherapie für das Gesamtkollektiv in absoluter Häufigkeit

Betrachtet man die Patienten nach Altersgruppen unterteilt, wurden 4 Patienten aus Gruppe 1 und jeweils 5 Patienten aus Gruppe 2 und 3 konservativ behandelt. Bei ausgeglichenen Fallzahlen zeigt sich hier allerdings ein Unterschied in den prozentualen Anteilen. Während die konservative Therapie bei 6,8 % der jüngsten Patientengruppe eingeleitet wurde, betraf es 20,8 % bzw. 20 % der Patienten der Altersgruppen 2 und 3. In der Gruppe der 75- bis 79-Jährigen erhielten 59 Patienten eine Koronarangiographie. In Gruppe 2 und 3 waren es 19 bzw. 25 Patienten.



Grafik 13: Behandlung in Abhängigkeit von der Altersgruppe in prozentualer Häufigkeit

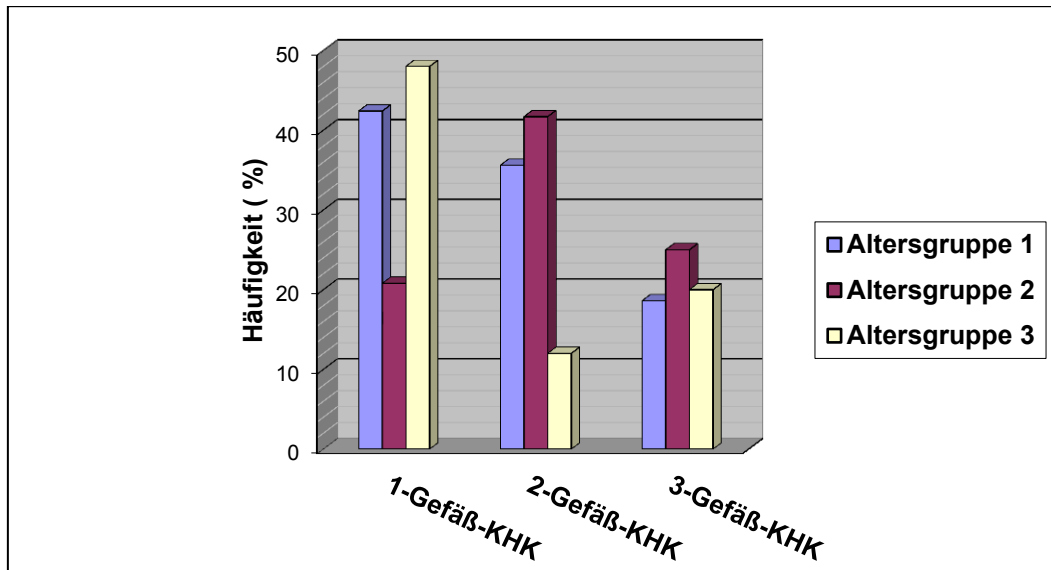
4.8 Gefäßstatus und Umfang der Intervention

In insgesamt 101 Fällen erfolgte eine Koronarangiografie. Bei 7 Patienten davon erfolgte keine invasive Behandlung.

In der durchgeführten Koronarangiografie zeigte sich bei 55 Patienten (50,9 %) eine Erkrankung aller drei Hauptgefäße. Eine hochgradige Stenosierung aller drei Gefäße im Sinne einer 3-Gefäßerkrankung zeigte sich bei 22 Personen (20,4 %). Zwei Gefäße waren bei 31 der untersuchten Patienten (28,7 %) betroffen und ein Gefäß bei 17 Patienten (15,7 %). Eine Stenosierung der Koronarien konnte bei 5 Personen (4,6 %) ausgeschlossen werden. Eine hochgradige Verengung eines Hauptgefäßes zeigte sich bei 42 Patienten (38,9 %) und eine 2-Gefäßerkrankung in 34 Fällen (31,5 %).

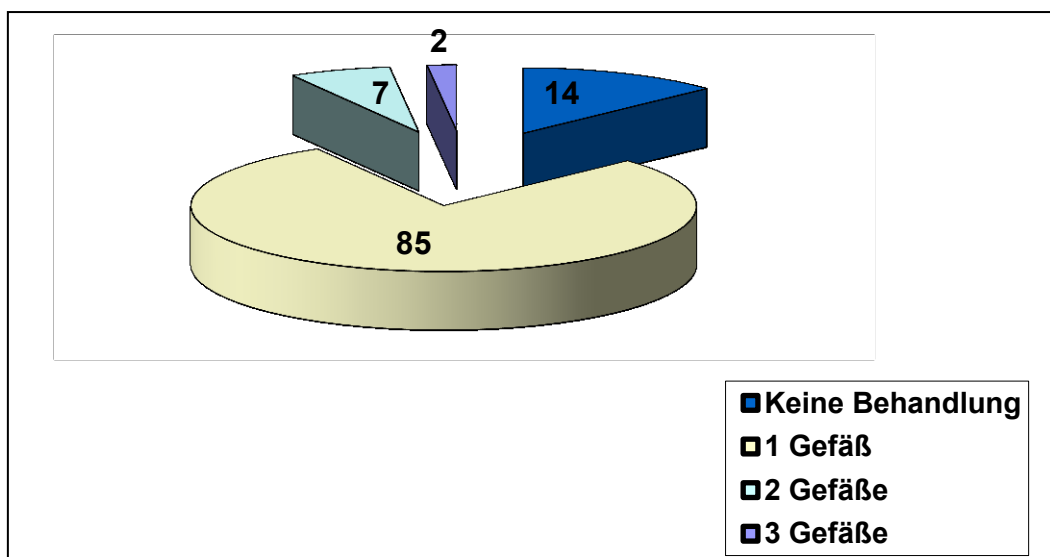
Unterteilt nach Altersgruppen zeigte sich in der Koronarangiografie bei 11 Patienten (18,6 %) der Gruppe 1 eine hochgradige Stenosierung der drei Hauptgefäße. Zwei Gefäße waren bei 21 der untersuchten Patienten (35,6 %) betroffen. Ein Gefäß bei 25 Patienten (42,4 %). In der Altersgruppe 2 lag eine 1-Gefäß-KHK bei 5 Patienten (20,8 %) vor. Ein Befall von zwei Gefäßen zeigte sich bei 10 Patienten (41,7 %). Alle drei Gefäße waren nur in 6 Fällen (25 %) betroffen. Bei den Patienten der Altersgruppe über 85 Jahre zeigte sich eine 3-Gefäßerkrankung bei 5 Patienten (20 %).

Eine 2-Gefäß-KHK bei 3 Patienten (12 %). Eine hochgradige Stenosierung eines Gefäßes lag in 12 Fällen (48 %) vor. In Grafik 14 ist dies grafisch dargestellt.



Grafik 14: Häufigkeit hochgradig erkrankter Gefäße nach Altersgruppen in prozentualer Häufigkeit

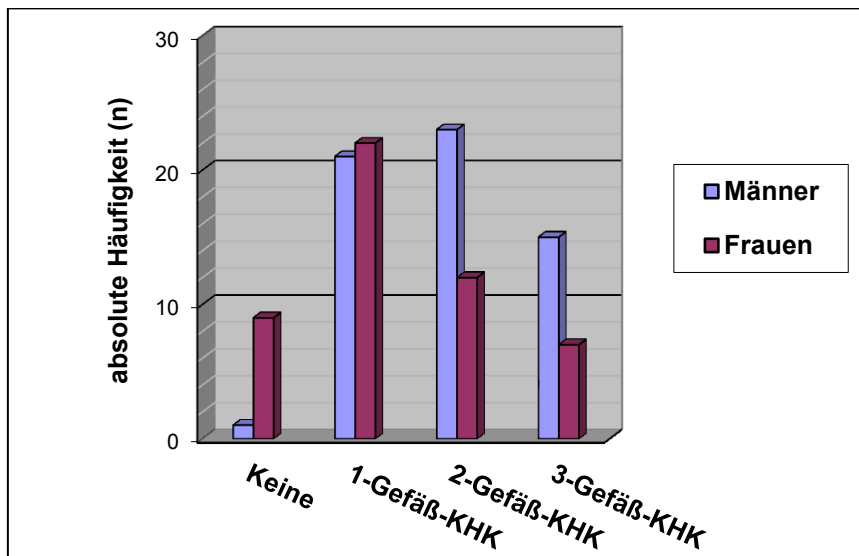
Wie in Grafik 15 dargestellt, erfolgte in 85 Fällen (78,7 %) die Behandlung eines Gefäßes. Bei 7 Patienten (6,5 %) wurde die Stenosierung zweier Gefäße beseitigt. Alle drei Gefäße wurden nur in 2 Fällen (1,9 %) behandelt. Bei 60 (55,6 %) Patienten erfolgte die Implantation eines Stents und bei 23 Patienten (21,3 %) von 2 Stents. Bei den restlichen 11 Patienten wurde auf eine Stentimplantation nach der Ballondilatation verzichtet.



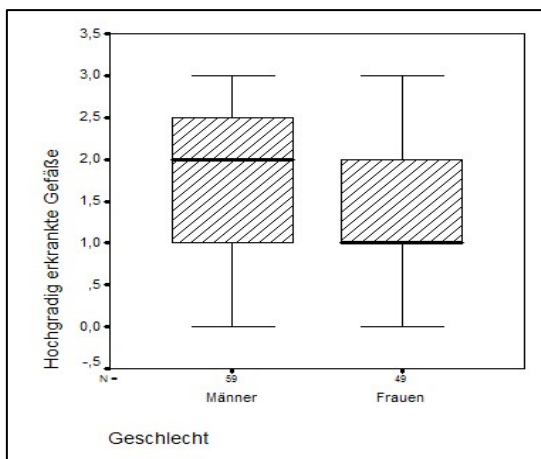
Grafik 15: Anzahl der behandelten Läsionen in absoluten Fallzahlen

Eine Behandlung aller drei Gefäße fand nur in einem Fall in der Altersgruppe 1 sowie in einem Fall in der Altersgruppe 3 statt. In Gruppe 1 wurde in 50 Fällen (84,7 %) nur ein Gefäß behandelt, in vier Fällen (6,8 %) zwei Gefäße. In der Gruppe der 80- bis 84-Jährigen erfolgte in 18 Fällen die Behandlung eines Gefäßes. In einem Fall wurden zwei Gefäße behandelt. Bei den Patienten über 85 Jahren erfolgte bei 17 (68,0 %) die Therapie einer Gefäßläsion, bei 2 Patienten (8 %) zweier Gefäße.

Ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der erkrankten Koronargefäße zwischen den einzelnen Altersgruppen ergab sich nicht. Allerdings zeigte sich im Vergleich der Geschlechter eine signifikant höhere Anzahl der erkrankten sowie der hochgradig erkrankten Koronargefäße bei Männern ($p = 0,003$). In den beiden folgenden Grafiken (in Grafik 16 und Grafik 17) ist der Unterschied dargestellt.



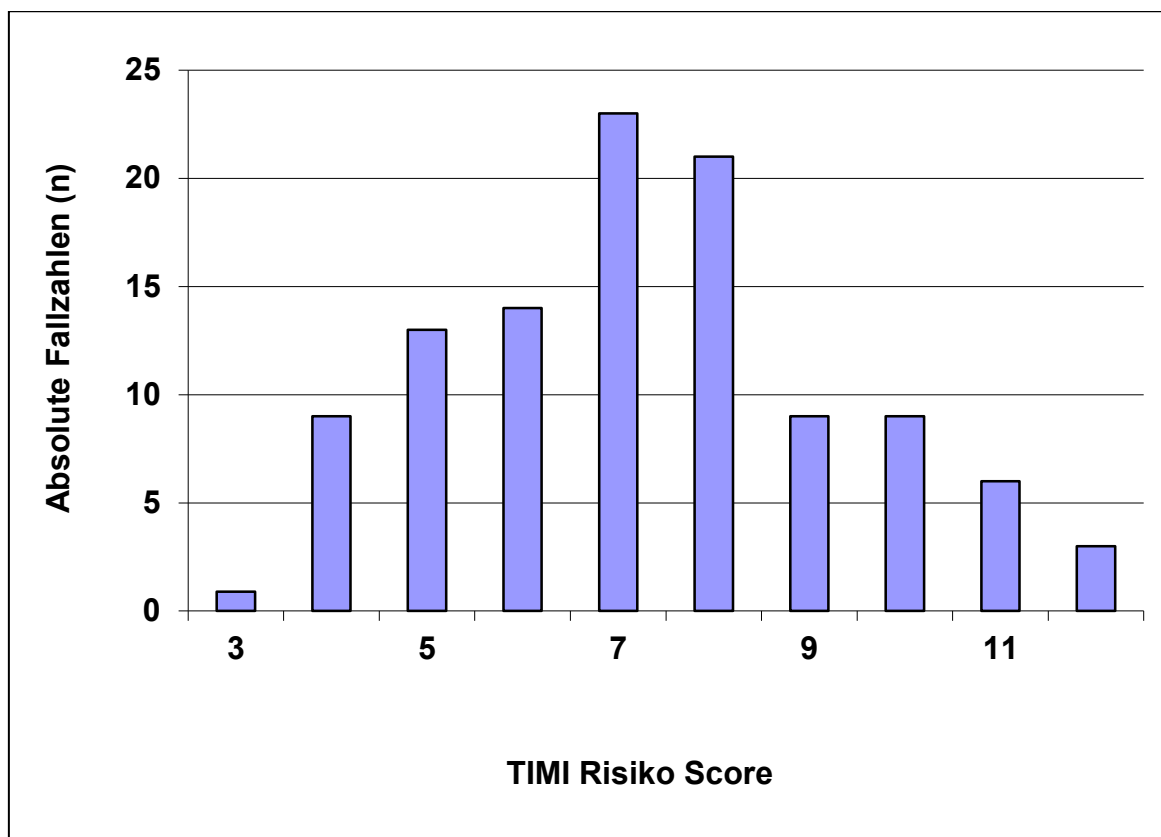
Grafik 16: Häufigkeit hochgradig erkrankter Gefäße nach Geschlecht in absoluten Fallzahlen



Grafik 17: Häufigkeit hochgradig erkrankter Gefäße abhängig vom Geschlecht im Boxplot

4.9 Erfassung des TIMI Risiko Skores

Bei den Patienten wurde der TIMI Risk Score für den ST-Hebungsinfarkt dokumentiert. Die maximal zu erreichenden Punktezahl lag bei 12 Punkten, die minimale Punktzahl bei 3 Punkten. Die 3 Punkte konnten bei allen der untersuchten Patienten erreicht werden, da sie ab einem Alter von 75 Jahren vergeben wurden. Die folgende Grafik zeigt, wie häufig die unterschiedlichen Punktezahlen erreicht wurden. Nur 3 Punkte erreichte ein einziger Patient (0,9 %). 4 Punkte wurden bei 9 Personen erzielt. 13 Patienten erreichten eine Punktezahl von 5. Bei 14 Personen ergab sich ein Score von 6 Punkten. Die häufigste erreichte Punktezahl war 7, bei 23 Patienten (21,3 %). 21 Personen hatten einen Risikoscore von 8 Punkten. 9 oder 10 Punkte erreichten nur jeweils 9 Patienten (8,3 %). 11 Punkte nur 6 Personen (5,6 %). Die maximale Punktezahl von 12 Punkten im TIMI-Risiko-Score bekamen 3 Patienten (2,8 %).



Grafik 18: Häufigkeit der Punkteverteilung im TIMI-Risiko-Score in absoluten Fallzahlen

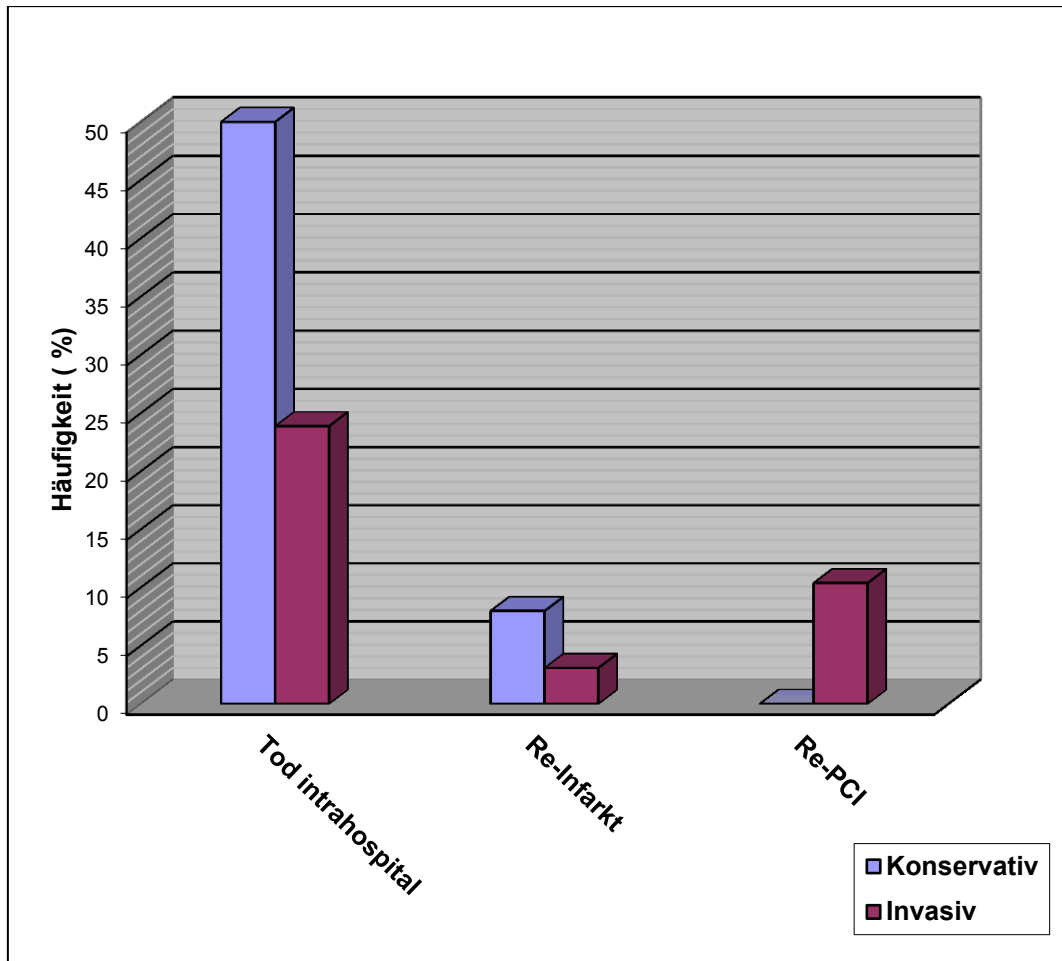
4.10 Intrahospitale Komplikationen

Innerhalb des Krankenhausaufenthaltes kam es bei 4 Patienten (3,7 %) zu einem erneuten Infarkt. Eine erneute PCI wurde bei 10 Patienten (9,3 %) durchgeführt. 29 Patienten (26,9 %) verstarben während des Krankenhausaufenthaltes. Diese wichtigen Endpunkte sind in der folgenden Tabelle 7 aufgelistet.

Tabelle 7: Häufigkeit der intrahospitalen MACE (major cardiac events)

Tod intrahospital		
	Häufigkeit	Prozent
Nein	79	73,1
Ja	29	26,9
Gesamt	108	100,0
Erneuter Infarkt intrahospital		
	Häufigkeit	Prozent
Nein	104	96,3
Ja	4	3,7
Gesamt	108	100,0
Erneute PCI intrahospital		
	Häufigkeit	Prozent
Nein	98	90,7
Ja	10	9,3
Gesamt	108	100,0

In Grafik 19 sind diese Ereignisse in Abhängigkeit von der gewählten Therapie dargestellt. Ein signifikanter Unterschied ergab sich nicht. Allerdings ist tendenziell ein niedrigerer Prozentsatz an intrahospitalen Todesfällen bei den Patienten der invasiven Therapiegruppe zu erkennen, d. h., 50 % der konservativen Gruppe verstarben während des stationären Aufenthaltes. Innerhalb der invasiven Gruppe waren es nur 23,8 %.



Grafik 19: Intrahospitale Komplikationen nach Therapiegruppen in prozentualer Häufigkeit

Während des stationären Aufenthaltes wurden weitere Komplikationen dokumentiert. Bei 12 Personen (11,1 %) kam es im Verlauf zu Blutungen. Rhythmusstörungen im Sinne einer ventrikulären Tachykardie oder eines Kammerflimmerns traten bei 8 Patienten (7,4 %) auf. Eine Defibrillation war bei 13 Patienten (12 %) während des stationären Aufenthaltes notwendig. Insgesamt musste in 18 Fällen (16,7 %) eine kardiopulmonale Reanimation durchgeführt werden. Bei 27 Patienten (25 %) kam eine intraaortale Ballonpumpe zum Einsatz. 31 Patienten (28,7 %) entwickelten im Verlauf eine respiratorische Insuffizienz und waren beatmungspflichtig. In Tabelle 8 sind die Komplikationen zusammengefasst.

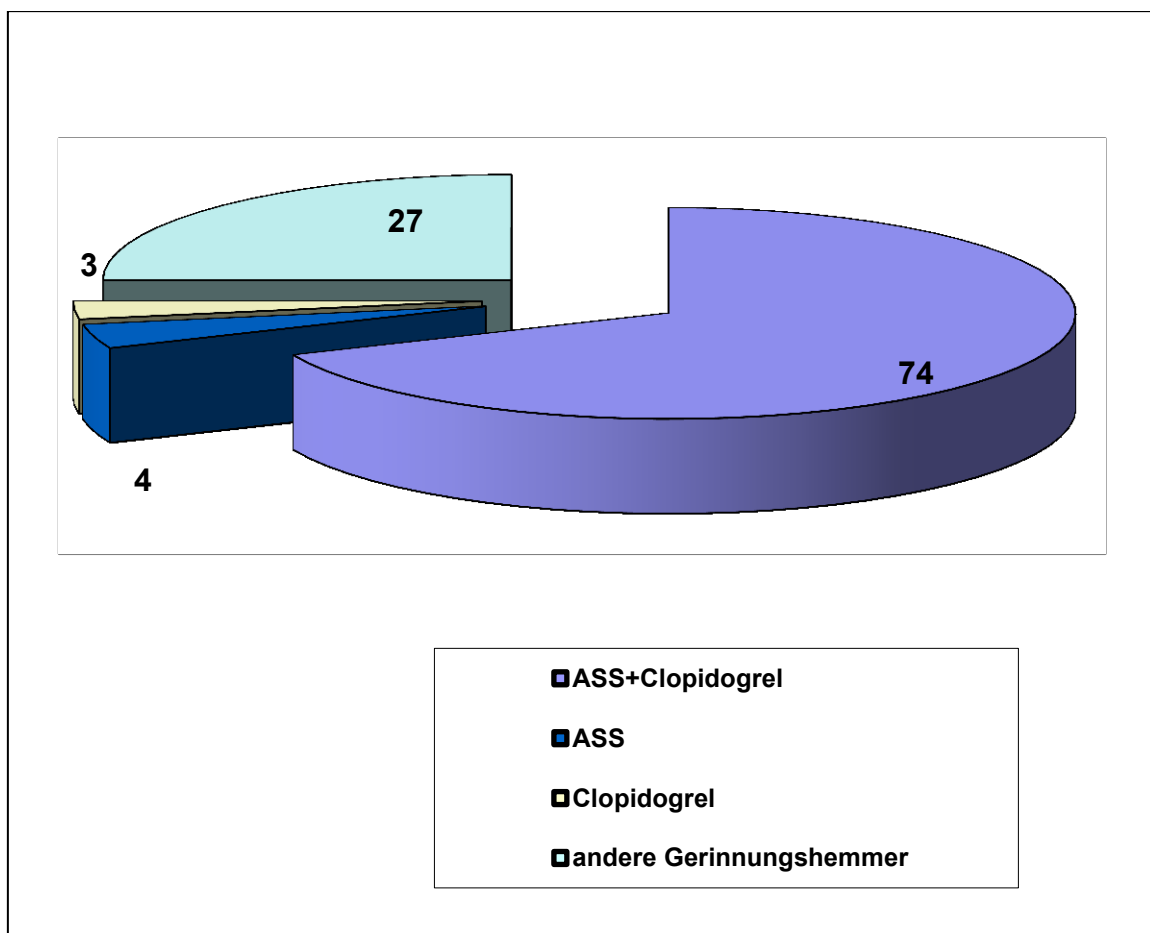
Tabelle 8: Komplikationen intrahospital im Patientenkollektiv

Blutung		
	Häufigkeit	Prozent
Nein	96	88,9
Ja	12	11,1
Gesamt	108	100,0
Ventrikuläre Tachykardien		
	Häufigkeit	Prozent
Nein	100	92,6
Ja	8	7,4
Gesamt	108	100,0
Defibrillation		
	Häufigkeit	Prozent
Nein	95	88,0
Ja	13	12,0
Gesamt	108	100,0
Intrahospitale Reanimation		
	Häufigkeit	Prozent
Nein	90	83,3
Ja	18	16,7
Gesamt	108	100,0
Intraaortale Ballonpumpe		
	Häufigkeit	Prozent
Nein	81	75,0
Ja	27	25,0
Gesamt	108	100,0
Beatmung		
	Häufigkeit	Prozent
Nein	77	71,3
Ja	31	28,7
Gesamt	108	100,0

4.11 Medikation bei Entlassung

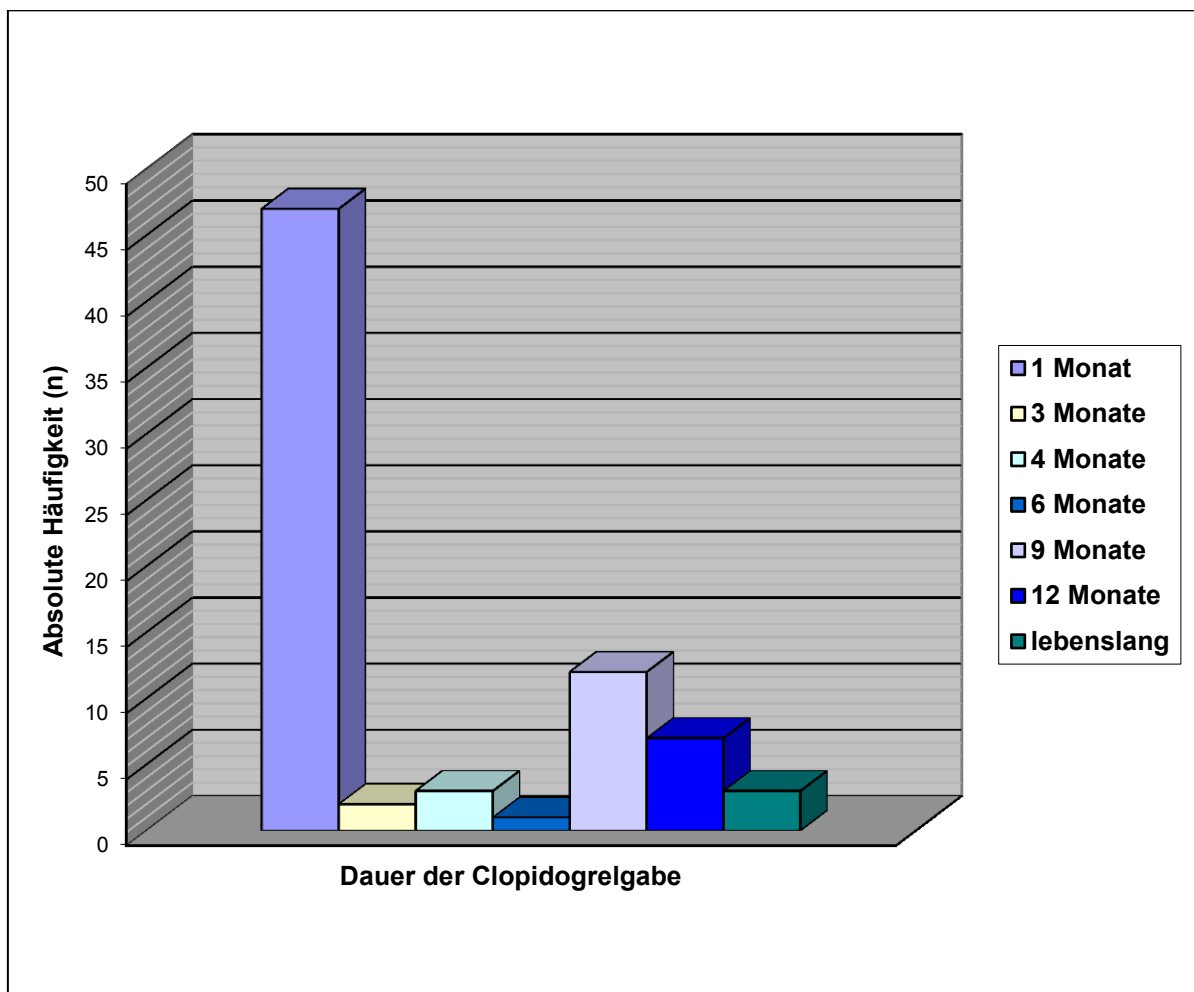
Die registrierte Entlassungsmedikation beinhaltete unter anderem die verordnete Thrombozytenaggregation. Die Mehrheit der Patienten, d. h. 74 Personen (68,5 %) bekam eine Kombinationstherapie aus ASS und Clopidogrel. Nur 4 Patienten (3,7 %) erhielten die alleinige Gabe von ASS, 3 Patienten (2,8 %) eine Clopidogrel-Monotherapie. Keine Thrombozytenaggregationshemmer erhielten 27 Patienten (25 %).

Diese Patienten bekamen aber bereits aufgrund anderer Indikationen eine Antikoagulation mit einem Cumarin. Diese Ergebnisse sind in Grafik 20 dargestellt.



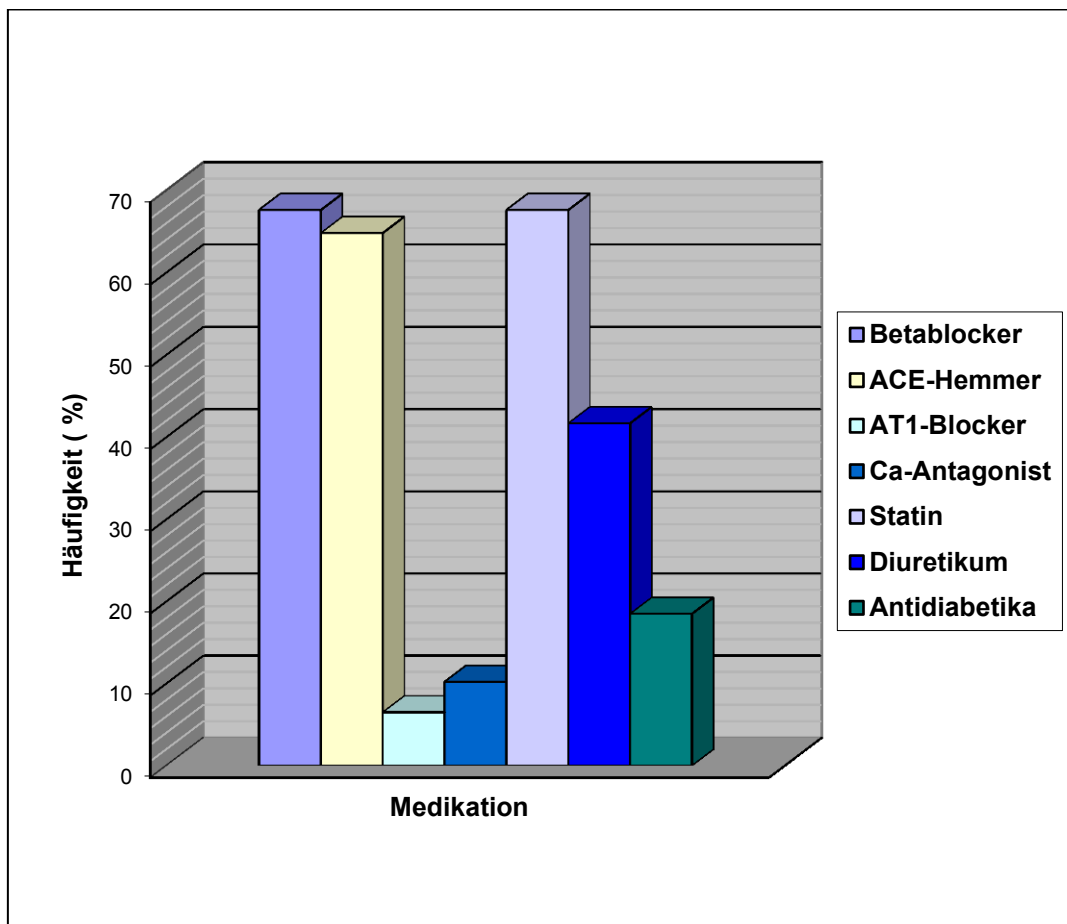
Grafik 20: Verordnete Thrombozytenaggregation in absoluten Fallzahlen

Bei den Patienten, die Clopidogrel erhielten, wurde bei 47 Patienten (43,5 %) die Gabe über einen Monat verordnet. 2 Patienten (1,9 %) erhielten Clopidogrel für drei Monate, 3 Personen (2,8 %) für vier Monate und 1 Person (0,9 %) für die Dauer von einem halben Jahr. Bei 12 Patienten (11,1 %) wurde das Medikament für die nächsten neun Monate ordiniert. Bei 7 Patienten (6,5 %) für ein Jahr. Bei den 3 Personen (2,8 %), die die Behandlung mit Clopidogrel als Monotherapie erhielten, wurde die lebenslange Einnahme verordnet. Die Darstellung der Daten erfolgt in Grafik 21.



Grafik 21: Dauer der empfohlenen Einnahme von Clopidogrel in absoluten Fallzahlen

Betablocker wurden bei 73 Patienten (67,6 %) verordnet. 35 Personen (32,4 %) bekamen keine Betablocker. 70 Patienten (64,8 %) bekamen einen ACE-Hemmer, 7 Patienten (6,5 %) einen AT1-Blocker. Eine Kombination aus beiden wurde bei 1 Person (0,9 %) ordiniert. Weder ACE-Hemmer noch AT1-Blocker erhielten 30 Patienten (27,8 %) des Patientenkollektivs. Einen Calciumantagonisten erhielten 11 Patienten (10,2 %). Ein Statin bekamen 73 der Patienten (67,6 %) verordnet. Nitrate nur 5 Personen (4,6 %). 45 Patienten (41,7 %) bekamen ein Diuretikum verordnet. Bei 19 Patienten (17,6 %) handelte es sich dabei um ein Schleifendiuretikum. Ein Thiazid erhielten 16 Patienten (14,8 %). Die Kombinationstherapie wurde bei 10 Personen (9,3 %) empfohlen. Bei 63 Patienten (58,3 %) waren keine Diuretika in der Entlassungsmedikation enthalten. Bezüglich der ordinierten antidiabetischen Medikation erhielten 10 Patienten (9,3 %) Insulin, 2 Patienten (1,9 %) Insulin mit oralen Antidiabetika kombiniert und 8 Patienten (7,4 %) nur orale Antidiabetika. 88 Personen (81,5 %) erhielten keine medikamentöse antidiabetische Therapie.



Grafik 22: Entlassungsmedikation nach Stoffklassen in prozentualer Häufigkeit

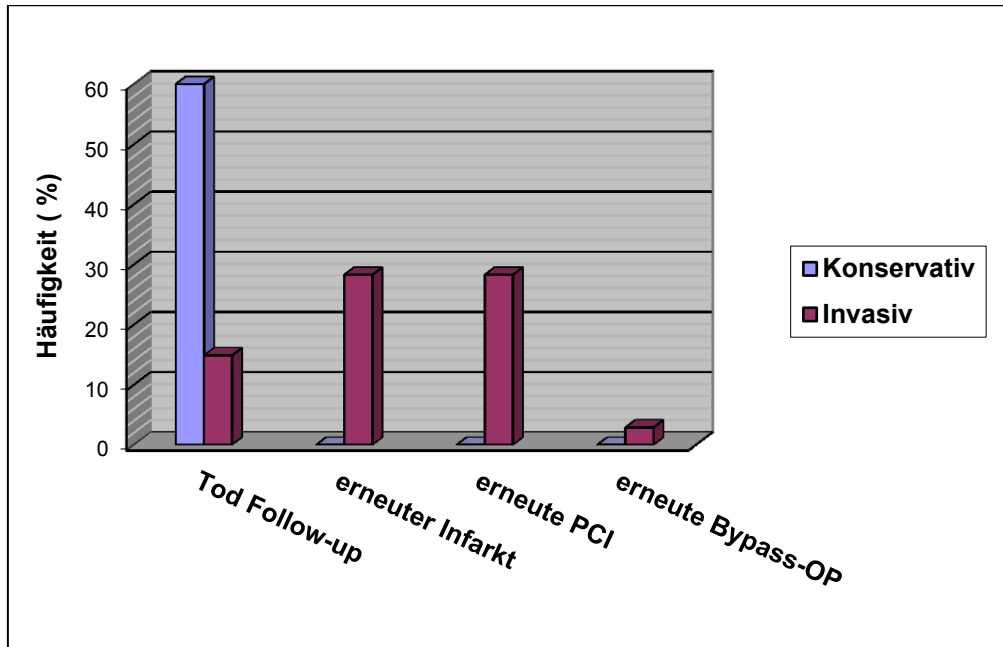
4.12 Follow-up über 12 Monate

Ein Follow-up erfolgte bei den 79 nicht innerhalb des Krankenhauses verstorbenen Patienten. Davon konnten bei 7 Patienten keine Daten erhoben werden. Innerhalb der folgenden zwölf Monate nach dem Klinikaufenthalt kam es bei 19 Patienten (26,3 %) zu einem erneuten Infarkt. Eine erneute PCI wurde bei allen diesen 19 Patienten (26,3 %) durchgeführt. Bei 2 Patienten (2,8 %) wurde eine Bypass-Operation veranlasst. 13 Patienten (18,1 %) verstarben innerhalb der beobachteten zwölf Monate nach dem Erstinfarkt. Die Endpunkte sind in der Tabelle 9 aufgelistet.

Tabelle 9: Erfasste Endpunkte innerhalb des 12-Monats-Follow-ups

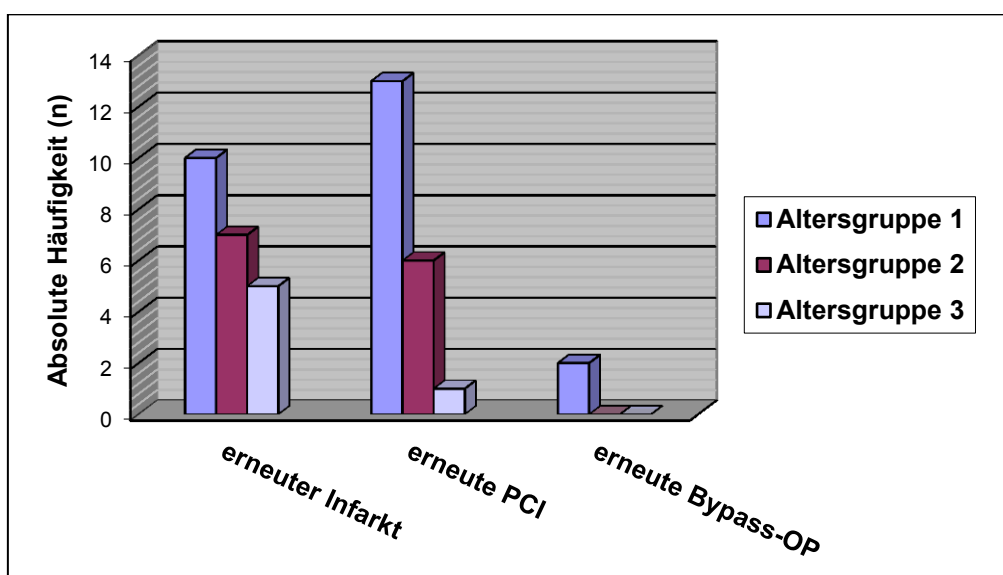
Tod im Follow-up		
	Häufigkeit	Prozent
Nein	59	81,9
Ja	13	18,1
Gesamt	72	100,0
Erneuter Infarkt im Follow-up		
	Häufigkeit	Prozent
Nein	53	73,6
Ja	19	26,3
Gesamt	72	100,0
Erneute Koronarangioplastie im Follow-up		
	Häufigkeit	Prozent
Nein	53	73,6
Ja	19	26,3
Gesamt	72	100,0
Erneute Bypass-OP im Follow-up		
	Häufigkeit	Prozent
Nein	70	97,2
Ja	2	2,8
Gesamt	72	100,0

Die folgende Grafik 23 zeigt eine Gegenüberstellung der Ereignisse innerhalb des Follow-ups in Abhängigkeit von der Therapiewahl in prozentualer Häufigkeit. 60 % der Patienten der konservativen Gruppe verstarben innerhalb des ersten Jahres. In der invasiven Therapiegruppe waren es 14,9 %.



Grafik 23: Follow-up nach Therapiegruppen in prozentualer Häufigkeit

Die anschließende Grafik zeigt die Häufigkeiten eines erneuten Infarktes, einer erneuter PCI und einer erneuten Bypass-Operation innerhalb des Follow-ups unterteilt nach den unterschiedlichen Altersgruppen. Eine signifikante Abhängigkeit vom Alter ergab sich nur bezüglich des Todes.



Grafik 24: Wichtige Endpunkte innerhalb des 12-Monats-Follow-ups nach Altersgruppen in absoluten Fallzahlen

4.13 Ökonomische Daten

Die Dauer des Klinikaufenthaltes betrug bei den Patienten der medikamentös behandelten Gruppe 5,7 Tage im Mittelwert mit einer Standardabweichung von $\pm 1,1$ Tagen. Die Patienten der invasiv behandelten Gruppe waren im Durchschnitt $8,7 \pm 0,9$ Tage stationär behandelt worden. Davon betrug die Zeit auf der Intensivstation $1,1 \pm 0,3$ Tage in der konservativen Gruppe bzw. $2,9 \pm 0,8$ Tage in der Gruppe der mittels Koronarangioplastie behandelten Personen. Die Gesamtkosten des Klinikaufenthaltes betrugen 3.382 ± 569 Euro bei den medikamentös behandelten Patienten. In der anderen Gruppe zeigten sich im Durchschnitt Kosten von 7.979 Euro mit einer Standardabweichung von 1.481 Euro. Unter Berücksichtigung der Kostenrückerstattungen durch die Krankenkassen ergab sich in der konservativ behandelten Gruppe ein Gewinn von 661 ± 345 Euro für das Krankenhaus. In der invasiv therapierten Gruppe betrug der Gewinn 359 ± 311 Euro. Die einzelnen Kosten sind in der folgenden Tabelle 10 aufgelistet.

Tabelle 10: Ökonomische Daten zum Krankenhausaufenthalt

Dauer des Klinikaufenthaltes in Tagen	
Konservative Therapie	$5,7 \pm 1,1$
Invasive Therapie	$8,7 \pm 0,9$
Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation in Tagen	
Konservative Therapie	$1,1 \pm 0,3$
Invasive Therapie	$2,9 \pm 0,8$
Kosten der Intensivtherapie in €	
Konservative Therapie	858 ± 321
Invasive Therapie	2.894 ± 930
Materialkosten in €	
Konservative Therapie	71 ± 41
Invasive Therapie	1.002 ± 298
Kosten des Klinikaufenthaltes in €	
Konservative Therapie	3.382 ± 569
Invasive Therapie	7.979 ± 1.481
Erstattung durch die Kostenträger in €	
Konservative Therapie	4.043 ± 571
Invasive Therapie	8.338 ± 1.468
Gesamtprofit des Krankenhauses in €	
Konservative Therapie	661 ± 345
Invasive Therapie	359 ± 311

4.14 Mit dem kardialen Tod assoziierte Faktoren

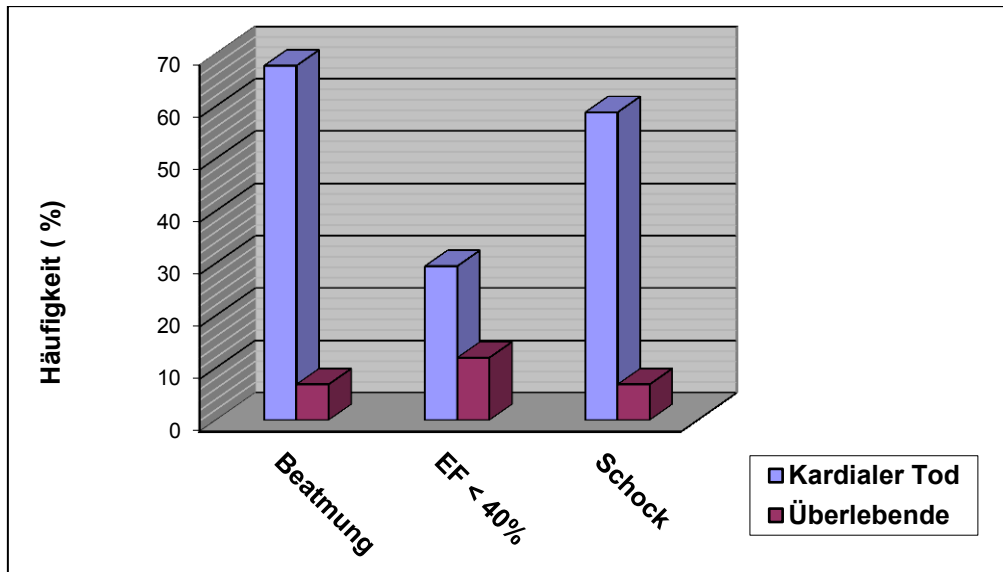
Tabelle 11: Einflussfaktoren auf den kardialen Tod in absoluten Fallzahlen und prozentualer Häufigkeit

Klinische Einflussfaktoren für den kardialen Tod			
	Patienten, die an kardialem Tod verstarben	Überlebende	p-Wert
Kreislaufstillstand	4 (11,8 %)	2 (3,4 %)	Nicht signifikant
Kardiogener Schock	20 (58,8 %)	4 (6,8 %)	0,01
Initiale EF <40 %	10 (29,4 %)	7 (11,9 %)	0,01
Beatmungspflicht	22 (64,7 %)	4 (6,8 %)	0,01
Re-Infarkt innerhalb von 30 Tagen	3 (8,8 %)	1 (1,7 %)	Nicht signifikant

Ein hochsignifikanter Zusammenhang ergab sich zwischen der Beatmungspflicht innerhalb des Klinikaufenthaltes und dem Tod intrahospital sowie im Follow-up ($p = 0,01$). 31 Patienten (28,7 %) wurden während des stationären Aufenthaltes beatmet. Davon verstarben 19 (61,2 %) noch innerhalb des Klinikaufenthaltes. Weitere 5 (41,6 %) überlebten die 12 Folgemonate nicht. In der folgenden Grafik 25 ist das grafisch dargestellt.

Ein ebenfalls hochsignifikanter Zusammenhang ergab sich zwischen einer initial erniedrigten Ejektionsfraktion, das heißt einer EF unter 40 Prozent und einem kardialen Tod. 10 Patienten (29,4 %), die noch innerhalb des Krankenhausaufenthaltes oder im weiteren Verlauf an einer kardialen Ursache verstarben, hatten eine deutlich erniedrigte Ejektionsfraktion. Von den Patienten, die die zwölf Folgemonate nach dem Ereignis überlebten, traf dies nur auf 7 (11,9 %) zu.

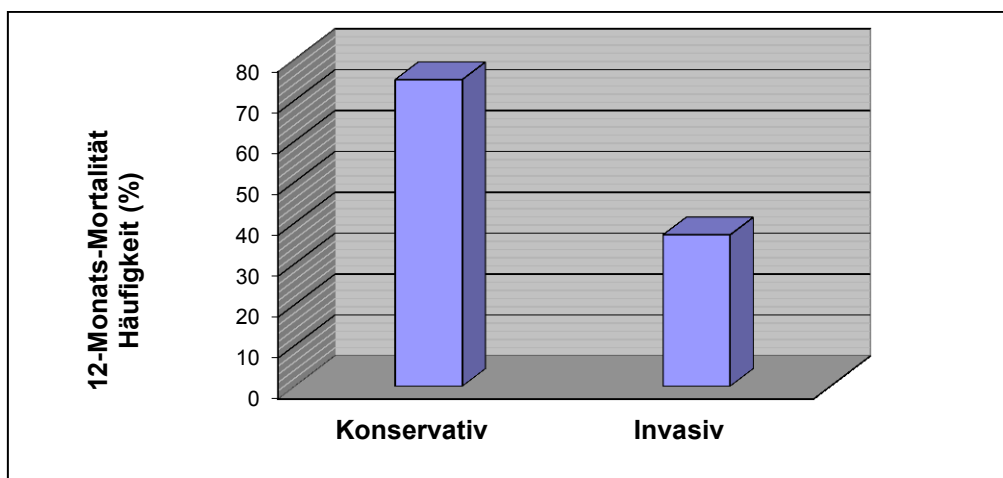
Auch bezüglich des Vorliegens eines kardialen Schocks und dem kardialen Tod im Beobachtungszeitraum ergab sich ein Zusammenhang mit einer Signifikanz von $p = 0,01$. Bei 58,8 % (20 Patienten), die einem kardialen Tod erlagen, lag ein kardialer Schock bei Aufnahme vor. Von den Überlebenden betraf dies nur 6,8 %, d. h. 4 Patienten.



Grafik 25: Einflussfaktoren auf den kardialen Tod: reduzierte Ejektionsfraktion, Beatmungspflicht und kardialer Schock in prozentualer Häufigkeit ($p = 0,01$)

4.15 Zusammenhang zwischen Initialtherapie und Tod

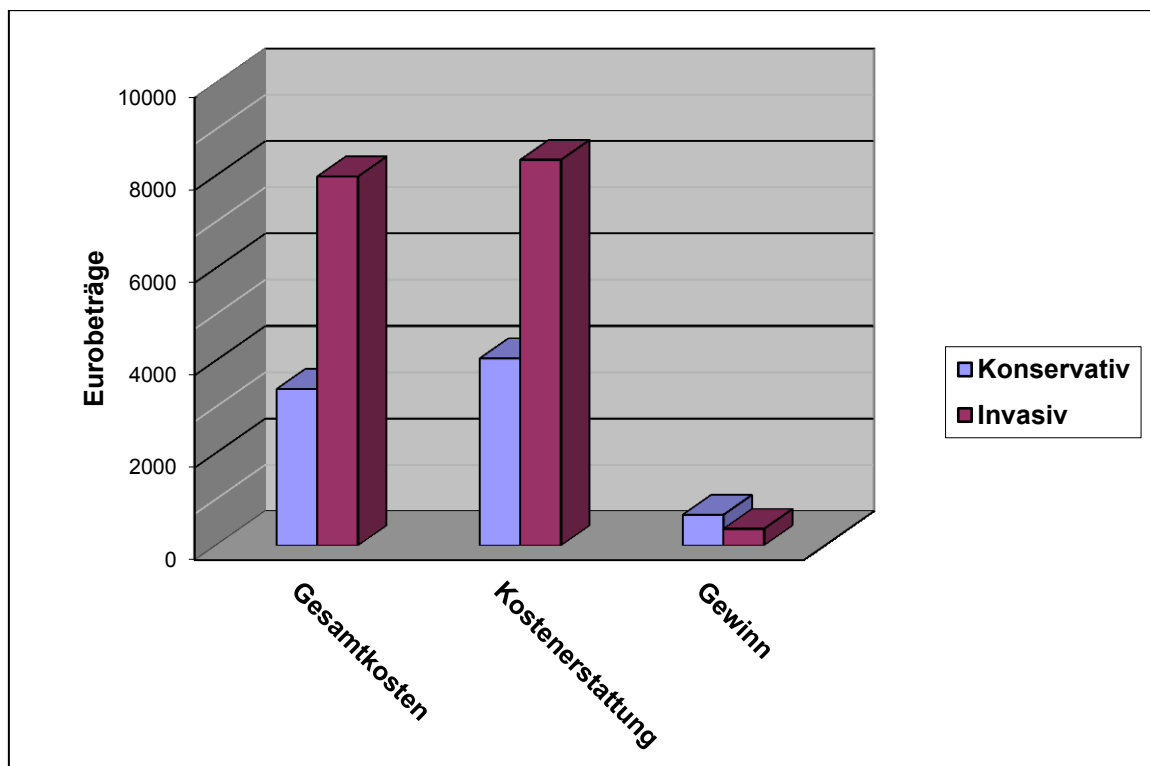
Auch zwischen der gewählten Therapie und dem Tod, d. h. intrahospital und im Follow-up, ergab sich eine Signifikanz. 75 % der Patienten, die konservativ behandelt wurden, überlebten die zwölf Monate nach Infarkt nicht. 50 % verstarben noch innerhalb des Krankenhausaufenthaltes. Von den Patienten, die invasiv, d. h. mittels PCI oder Bypass-OP versorgt wurden, verstarben 23,9 % intrahospital. 14,9 % der Überlebenden verstarben innerhalb des 12-Monats-Follow-up. Wie Grafik 26 darstellt, zeigt sich eine signifikant geringere Anzahl an Todesfällen innerhalb der invasiv therapierten Patientengruppe ($p = 0,012$).



Grafik 26: Tod in Abhängigkeit von der Therapiegruppe in prozentualer Häufigkeit ($p = 0,012$)

4.16 Abhängigkeit der Behandlungskosten von der Therapiewahl

Zwischen den beiden Therapiegruppen zeigten sich Unterschiede in den Behandlungskosten und den Rückerstattungen der Kostenträger. Sowohl Material- als auch Behandlungskosten waren in der konservativ behandelten Gruppe deutlich geringer als in der mittels Koronarangiografie behandelten Gruppe ($p < 0,05$). Allerdings waren die Kostenrückerstattungen der Kostenträger ebenfalls signifikant geringer bei den medikamentös behandelten Patienten. Bezüglich des Gewinnes des Krankenhauses zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen. Grafik 27 veranschaulicht die Unterschiede beider Gruppen.



Grafik 27: Behandlungskosten in Abhängigkeit von der Therapiewahl

5 Diskussion der Ergebnisse

5.1 Patientencharakteristika

5.1.1 Geschlechtsverteilung in den Altersgruppen

Die Alterspyramide für Deutschland lässt einen größeren Anteil von Frauen in höherem Lebensalter erwarten. Dies zeigt sich auch in vorliegender Untersuchung. Bei den 75- bis 79-Jährigen beträgt der Frauenanteil 30 %, in der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen 50 % und bei den über 85-Jährigen ist das weibliche Geschlecht mit 76 % der Fälle deutlich häufiger als das männliche vertreten.

Diese Geschlechtsverteilung ist auch in anderen Studien über das akute Koronarsyndrom zu beobachten. Die Anzahl der Frauen steigt mit zunehmendem Alter (Rogers WJ et al. 2000). In der Normalbevölkerungspopulation über 85 Jahre der NRMI-Daten machten Frauen einen Anteil von 62 % aus, bei den 75- bis 85-Jährigen 51,3 % (Alexander KP et al. 2007). Auch de Servi bestätigt einen höheren Anteil an Frauen in den älteren Patientengruppen, d. h. 42 % bei den über 75-Jährigen. (De Servi S et al. 2004).

Die Daten des Statistischen Bundesamtes zeigen für die Hochbetagten ähnliche Zahlen. Der Anteil der an einem Koronarsyndrom verstorbenen Frauen lag mit 58,5 % über dem der Männer (41,5 %) (Statistisches Bundesamt 2006).

Die zum Teil historisch bedingte (durch Kriege etc.) erhöhte Mortalitätsrate für junge Männer führt zur Abnahme des Anteils der Männer in den höheren Altersklassen. Zudem ist die Anzahl tödlich verlaufender Herzinfarkte bei Männern besonders hoch (Löwel H et al. 1995). Dies scheint allerdings einer Dynamik zu unterliegen. Bei den Frauen lässt sich eine Zunahme der Inzidenz- und Ereignisraten erkennen, wie die Daten des MONICA-Projektes zeigen (Marques-Vidal P et al. 1997; Keil U 1992; Löwel H et al. 1995). Im Alter 25 bis 54 Jahre nahm die Erstinfarktrate, und im Alter 25 bis 64 Jahre die Re-Infarktrate bei Frauen leicht zu.

Laut Wiesner bestätigen diese Daten den Trend der kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Prävalenz der Hypertonie, Adipositas und des Nikotinabusus ist bei den Frauen im Vergleich zwischen 1991 und 1998 in der Bundesrepublik weiter angestiegen (Wiesner G et al. 1999).

5.1.2 Altersverteilung im Patientenkollektiv

In der vorliegenden retrospektiven Analyse von Patienten mit akutem Koronarsyndrom wurden ausschließlich Menschen, die das 75. Lebensjahr überschritten hatten, untersucht. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 80,2 Jahren. Diese Altersgruppe ist in den großen klinischen Studien zum akuten Koronarsyndrom, wie z. B. den GUSTO- (12,3 - 16 %) oder den ASSENT-Studien (14,7 – 19,6 %) unterrepräsentiert. Der Anteil von Patienten über 75 Jahre in der gepoolten VIGOUR-Studie betrug lediglich 13,7 % der Studienpopulation. Dies trifft auch für große Registerdatenbanken, wie die National-AMI-Registry (NRMI) in den USA mit einem Anteil von 28,9 % über 75-Jähriger und die International-AMI-Registry (GRACE) mit 24,7 % zu. Die Zahl der über 85-Jährigen machte nur 2 % der Studienpopulation aus, aber 10 % der Normalbevölkerung, das heißt der Patienten, die in den Registerdatenbanken vermerkt sind (Alexander KP et al. 2007). Je höher das Alter der Patienten, desto weniger häufig sind sie in den Studien vertreten. Diese Differenz der Anteile von Patienten in höherem Alter zwischen Normal- und Studienpopulation beginnt mit 75 Jahren und verstärkt sich mit steigendem Alter (Alexander KP et al. 2007).

In der folgenden Tabelle ist die Altersverteilung der zum Vergleich herangezogenen bisherigen klinischen Studien und Herzinfarktregister dargestellt.

Tabelle 12: Altersverteilung der Register und Studien-Daten zum akuten ST-Hebungsinfarkt (modifiziert nach Alexander KP et al. 2007)

Population	Beobachtungs- zeitraum in Jahren	Anzahl (n)	Anteil der über 75-Jährigen
VIGOUR (pooled) total		101.982	13.7 %
GUSTO-I	1990–1993	40.946	12.3 %
GUSTO-IIb	1994–1996	4.131	15.0 %
GUSTO-III	1995–1997	15.059	16.0 %
ASSENT-2	1997–1998	16.995	14.7 %
ASSENT-3	2000–2001	6.115	14.3 %
ASSENT-3 PLUS35	2000–2002	1.637	19.6 %
HERO-2	1998–2001	17.088	12,7 %
NRMI 2-4 (National AMI Registry)		775.680	28.9 %
GRACE (International AMI Registry)		14.574	24.7 %

5.1.3 Erfasste Risikofaktoren

In der hier vorliegenden retrospektiven Analyse wurden folgende Risikofaktoren zur Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit erfasst: arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und Diabetes mellitus. Vergleichbare Datenerhebungen sind in den TACTICS-TIMI-18, VIGOUR und PROCAM- Studien erfolgt.

Eine arterielle Hypertonie konnte bei 88 % der untersuchten Patienten festgestellt werden. In der TACTICS-TIMI-18 Studie lag der Anteil von Hypertonikern bei 71,3 %. In der VIGOUR- Studienpopulation trat ein arterieller Hypertonus lediglich bei 49,3 bis 49,5 % der Untersuchten und in den internationalen AMI-Register-Daten bei 59,2 bis 59,3 % auf (Alexander KP et 2007).

Eine Hyperlipoproteinämie lag bei 38,9 % der Patienten dieser Arbeit vor. Hier zeigte sich in der zum Vergleich herangezogenen TACTICS-TIMI-18-Studie bei den über 65-Jährigen deutlich höhere Werte mit 58,6 %.

Ein Diabetes mellitus war in der vorliegenden Arbeit bei 44,4 % der Patienten bekannt. Bei Patienten über 65 Jahren in der TACTICS-TIMI-18 Studie hatten nur 29,8 % einen Diabetes mellitus. Ebenso zeigte sich in der Studienpopulation VIGOUR ein deutlich niedriger Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus (14,4 - 18,3 %) bei den über 75-Jährigen. Die Patienten des internationalen AMI-Registers hatten zu 21,2 - 28,9 % einen Diabetes mellitus.

Der hohe Anteil von Patienten mit Diabetes mellitus in vorliegender Untersuchung ist auffällig. Für Deutschland gibt es hierzu keine Vergleichsdaten. Die MONICA/KORA-Studie im Raum Augsburg und das bundesweite Gesundheitssurvey untersuchten andere Altersgruppen. Danach leiden im Alter zwischen 40 und 59 Jahren zwischen 4 - 10 % der Männer und Frauen an dieser Erkrankung. Bei den über 60-Jährigen sind es bereits 18 - 28 %. (Hauner H 2010). Diabetes mellitus stellt einen starken Risikofaktor dar. Ebenso hat die Erkrankung Einfluss auf den weiteren Verlauf nach einem stattgefundenen Myokardinfarkt. Im deutschen Herzinfarktregister zeigte sich eine signifikant höhere Sterblichkeit innerhalb der folgenden 17 Monate nach Myokardinfarkt bei Patienten, die einen Diabetes mellitus aufwiesen gegenüber Nichtdiabetikern (19,1 % vs. 10,4 %) (Gitt AK et al. 2003). Die kardiovaskuläre Mortalitätsrate beim Diabetiker steigt mit zunehmender Anzahl anderer Risikofaktoren viel steiler an als beim Nichtdiabetiker (Brändle M und Lehmann R 2001).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei älteren Patienten sind in Untersuchungspopulationen klinischer Studien weniger häufig ausgeprägt als in

den Registerdaten. Die Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren stieg in der Studienpopulation bis zu einem Alter von 75 Jahren an und fällt dann wieder ab. Die ältesten Alten hatten letztendlich weniger Risikofaktoren als die jüngeren Patientengruppen (Alexander KP 2007).

5.1.4 Vorerkrankungen im Patientenkollektiv

Bei 9 Patienten (8,3 %) der vorliegenden Untersuchung war in den Krankenakten ein Zustand nach Apoplex zu erheben, bei 54,6 % lag eine Herzinsuffizienz vor. Vergleichbare Daten bei Patienten über dem 75. Lebensjahr mit akutem Koronarsyndrom liefern VIGOUR und NRMI. In der Studienpopulation VIGOUR lag die Häufigkeit eines vorangegangenen Apoplex bei 6 % und in der NRMI-Population bei 12,5 %. Eine Herzinsuffizienz lag in den VIGOUR-Daten bei 33,3 %, in den NRMI-Daten bei 44,6 % der Patienten über 75 Jahre vor (Alexander KP 2007).

Es zeigen sich also auch hier Unterschiede zwischen klinischen Studien und Registerdaten. Allerdings sind ähnliche prozentuale Häufigkeiten für diese beiden Begleiterkrankungen beschrieben.

5.2 Klinischer Zustand der Patienten

5.2.1 Allgemeinzustand

Bei mehr als der Hälfte der Patienten schätzte der aufnehmende Arzt den Allgemeinzustand bei Aufnahme ins Krankenhaus als reduziert oder schlecht ein. Nur 30,6 % der Patienten hatten einen guten Allgemeinzustand. 44,5 % der Patienten waren nach Einschätzung des Pflegepersonals nicht mehr vollständig selbstständig, benötigten also leichte bis ständige Unterstützung bei den alltäglichen Verrichtungen. Bei 16,7 % der untersuchten Patienten wurde zudem eine Demenz beschrieben. Die ACC/AHA Leitlinien zum akuten Koronarsyndrom empfehlen, in die Entscheidung zur Therapie auch den Gesundheitszustand des Patienten, die Komorbiditäten sowie den kognitiven Status und die Lebenserwartung einzubeziehen (Braunwald E et al. 2002). In dieser retrospektiven Arbeit war es nicht möglich, eine einheitliche Beurteilung über den genauen Zustand der Patienten zu geben. Die Angaben sind sehr subjektiv in Abhängigkeit vom aufnehmenden und behandelnden Arzt gemacht worden. Retrospektiv ließen sich die Daten nicht mehr nachvollziehen.

Dennoch zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einem angegebenen reduzierten oder schlechten allgemeinen Körperzustand und dem Tod sowohl intrahospital als auch im weiteren Verlauf. Von den intrahospital Verstorbenen hatte nur einer (3,4 %) einen guten Allgemeinzustand. 26 Patienten (89,6 %) befanden sich in einem reduzierten oder schlechten Zustand bei der stationären Aufnahme.

5.2.2 Kardiogener Schock

Ein kardiogener Schock lag bei 30 Patienten (27,8 %) des Patientenkollektivs dieser Arbeit vor. Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines kardiogenen Schocks und einem kardialen Tod. Dies deckt sich mit Daten anderer Untersuchungen. Der kardiogene Schock bleibt die häufigste Todesursache für hospitalisierte Patienten mit einem Myokardinfarkt, seit dem es Reperfusionstherapien gibt. Bei 7 bis 10 % der Fälle eines akuten Myokardinfarktes tritt ein kardiogener Schock auf und kompliziert den Krankheitsverlauf. 70 bis 80 % der Patienten versterben (Goldberg RJ et al. 1991).

In einer Studie von Santoro zeigte sich auch für ein älteres Patientenkollektiv eine deutlich erhöhte Mortalität im Rahmen der PCI, wenn bei Aufnahme ein kardiogener Schock vorlag (Santoro GM et al. 1996). In die SHOCK-Studie waren nur wenige ältere Patienten über 75 Jahre einbezogen. Es zeigte sich hier kein Vorteil einer Therapie mittels Koronarangioplastie auf die Mortalitätsrate. Kam es zur zeitnahen Revaskularisation, zeigte sich eine signifikant um 50 % reduzierte Mortalitätsrate bei den älteren Patienten (Dzavik V et al. 2003).

5.2.3 Initiale Ejektionsfraktion

Eine reduzierte Ejektionsfraktion stellte sich in der vorliegenden Arbeit als starker Prädiktor für einen kardialen Tod innerhalb des ersten Jahres nach dem Myokardinfarkt dar. Es zeigte sich eine erhöhte Mortalitätsrate bei den Patienten mit einer Ejektionsfraktion von kleiner 40 %.

Ein vergleichbarer Zusammenhang zeigte sich in der Multicenter Postinfarction Group: das Mortalitätsrisiko nach Myokardinfarkt ist umgekehrt proportional zur linksventrikulären Ejektionsfraktion (The Multicenter Postinfarction Research Group 1983). De Boer beschrieb einen deutlichen Zusammenhang zwischen Infarktgröße und linksventrikulärer Ejektionsfraktion (de Boer MJ et al. 1994). Eine geringere Infarktgröße bedeutet eine bessere Erhaltung der Pumpfunktion und

ebenso eine geringere Mortalität (Simoons ML et al. 1986; Serruys PW et al. 1986).

5.2.4 Beatmung

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der Beatmungspflicht innerhalb des Krankenhausaufenthaltes und dem Tod. Von den beatmeten Patienten verstarben 61,2 % noch im Krankenhaus. Weitere 41,6 % der verbleibenden Patienten, die zwischenzeitlich beatmungspflichtig waren, überlebten die weiteren 12 Monate nicht.

Eine Untersuchung von 458 Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die entweder schon prähospital intubiert werden mussten oder im Verlauf beatmungspflichtig wurden, zeigte ebenfalls, dass diese Patienten ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko hatten. Eine Intubation innerhalb der ersten Zeit nach Myokardinfarkt führte zu einer Mortalität von 50 % (Kouraki K et al. 2011).

5.2.5 TIMI-Risiko-Score

Bei den in dieser retrospektiven Studie untersuchten Patienten hatten alle Patienten einen minimalen Score von 3 Punkten aufgrund des erhöhten Alters. Nur 10 Patienten (9 %) hatten eine Punktezahl zwischen 3 und 5.

In der DANAMI-Studie zeigte sich bei Patienten mit einem erhöhten TIMI-Risiko-Score von mindestens 5 ein besseres Outcome der PCI gegenüber einer Lysetherapie (Thune JJ et al. 2005).

Das heißt die verbleibenden 90 % der Patienten der vorliegenden Untersuchung fallen in die Kategorie der Hoch-Risikopatienten, da sie eine Punktezahl von 5 erreichen. Daher profitieren sie am ehesten von einer PCI.

Die Tatsache, dass allein aufgrund des Alters eine sehr hohe Punktezahl erreicht wird, bestätigt, dass Alter ein entscheidender Risikofaktor ist.

5.3 Gefäßstatus

Bei 50,9 % der Patienten zeigte sich eine Erkrankung aller drei Hauptgefäße. Eine hochgradige Stenosierung aller drei Gefäße im Sinne einer 3-Gefäßerkrankung zeigte sich bei 22 Personen (20,4 %). Zwei Gefäße waren bei 31 der untersuchten Patienten (28,7 %) betroffen. Das heißt, bei 78,6 % der Patienten dieser Untersuchung lag eine Erkrankung von zwei oder mehr Gefäßen vor.

Ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der betroffenen Gefäße zeigte sich nicht zwischen den einzelnen Altersgruppen der vorliegenden Arbeit, d. h. zwischen den 75 - 79-Jährigen, den 80 – 84-Jährigen und den über 85-Jährigen. Im Vergleich zu Patienten unter 75 Jahren zeigte sich in einer Studie von De Gregorio allerdings eine Häufung an Mehrgefäßerkrankungen bei den Patienten über 75 Jahren. In der genannten Studie hatten 78 % der älteren und nur 62 % der jüngeren Patienten, die eine PTCA erhielten, eine Mehrgefäßerkrankung (De Gregorio J et al. 1998). Diese Angaben für ältere Patienten entsprechen den Ergebnissen der vorliegenden Analyse.

Die große Anzahl von Mehrgefäßerkrankungen ist neben dem Alter möglicherweise auch durch den hohen Prozentanteil von Diabetikern verursacht. Bei der koronaren Herzkrankheit des Diabetikers zeigen sich einige Besonderheiten wie unter anderem das sehr diffuse Verteilungsmuster, eine häufige Hauptstammmanifestation sowie das gehäufte Auftreten von Mehrgefäßerkrankungen. Diabetiker haben zudem häufiger eine schwere Form der Koronarsklerose mit ausgedehnter Kalzifizierung und eine höhere koronare Verschlussrate (Ledru F et al. 2001; Natali A et al. 2000).

Im Vergleich der Geschlechter zeigte sich eine signifikant höhere Anzahl der betroffenen sowie der hochgradig stenosierten Koronargefäße bei Männern ($p=0,003$). Dies widerspricht der bisherigen Annahme, dass aufgrund des höheren Manifestationsalters der koronaren Herzkrankheit bei Frauen und der häufig späten Diagnosestellung sich zum Zeitpunkt der invasiven Diagnostik bereits ein fortgeschrittenes Stadium mit häufigem diffusen Befall und Mehrgefäßbefall zeigt (Strametz-Juranek J 2009). Es zeigt sich allerdings auch keine geschlechtsspezifische Häufung bestimmter Risikofaktoren, die eine fortgeschrittenere Erkrankung bei den Männern erklären könnte. Letztlich bleibt die Ursache nicht ersichtlich.

5.4 Intrahospitale Komplikationen

Innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs kam es bei 4 Patienten (3,7 %) zu einem erneuten Infarkt während des Krankenhausaufenthaltes. 29 Patienten (26,9 %) der vorliegenden Untersuchung verstarben während des Klinikaufenthaltes. Diese intrahospitalen Ereignisse bei älteren Patienten wurden in mehreren Studien und Analysen von Registerdaten untersucht, wie z. B. CRUSADE, GUSTO oder GRACE. Diese Untersuchungen vergleichen allerdings sehr unterschiedliche Therapien miteinander. In allen Untersuchungen zeigt sich jedoch ein Anstieg der intrahospitalen Komplikationen bei den älteren Patienten. Alter ist ein starker Einflussfaktor bezüglich der Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (Granger CB et al. 2003; Eagle KA et al. 2004; Boersma E et al. 2000). Die Wahrscheinlichkeit für einen intrahospitalen Tod steigt um 70 % bei einem Altersanstieg von 10 Jahren (Granger CB et al. 2003).

Der Prozentsatz der intrahospital aufgetretenen Re-Infarkte der vorliegenden Arbeit entspricht in etwa den Ergebnissen der CRUSADE-Studie. Dort zeigte sich mit 4 % eine höhere Re-Infarkt-Rate bei den Patienten über 75 als bei denen unter 75 Jahren (2,8 %) (Alexander KP 2007).

Sehr unterschiedliche Ergebnisse zeigt ein Vergleich der intrahospitalen Mortalitätsraten mit den erhobenen Daten. In einer Registerstudie mit 2.795 Patienten über 70 Jahren mit einem STEMI, die entweder eine invasive Therapie erhielten oder eine Lysetherapie, zeigte sich eine deutlich niedrigere intrahospitale Mortalitätsrate von 14,4 % vs. 17,6 % (Mehta RH et al. 2004). Eine deutlich höhere Mortalitätsrate zeigte sich in der GUSTO-1-Studie, einem Vergleich zwischen zwei Lysetherapien mittels Streptokinase oder Plasminogen-Aktivator. Hier zeigte sich eine Mortalitätsrate von 30 % innerhalb der ersten 30 Tage bei über 85-jährigen Patienten. Patienten unter 65 Jahren zeigten lediglich eine Mortalitätsrate von 3 % (White HD et al. 1996). In einer von Zijlstra et al. durchgeführten Analyse von 10 Studien, die die Koronarangioplastie mit einer Lysetherapie verglichen, unter anderem die FAP-Studie sowie die GUSTO-IIb-Studie, zeigten sich stark alters- und therapieabhängige Kurzzeitüberlebensraten von 6,4 % der 70 - 79-Jährigen der invasiv therapierten Patienten bis zu 28,6 % der über 80-Jährigen, die mittels Lysetherapie versorgt wurden (Zijlstra F et al. 2002).

Insgesamt zeigte sich bei den Patienten dieser Untersuchung eine erhöhte intrahospitale Mortalitäts- und Komplikationsrate. Dies wurde auch von de Gregorio beobachtet. Er fand bei Patienten über 75 Jahre häufiger

prozedurbedingte Komplikationen, d. h. erneuten Myokardinfarkt, Notfall-Bypass und Tod (De Gregorio J et al. 1998). Auch Richardson und Bossi beschrieben bei älteren Patienten eine erhöhte Anzahl an intrahospitalen Todesfällen (Richardson M et al. 1994; Bossi I et al. 2006). Innerhalb von 30 Tagen nach PCI traten bei älteren Patienten häufiger Tod, Re-Infarkt und Stroke auf. Die Mortalität war bei den älteren Patienten um das 4-fache erhöht (De Servi S et al. 2004). Nach Voudris hingegen gibt es keinen Unterschied bei den intrahospitalen Komplikation zwischen älteren und jüngeren Patienten (Voudris VA et al. 2002).

Ein signifikanter Unterschied bezüglich der intrahospitalen Komplikationen zwischen den Therapiegruppen ergab sich in der retrospektiven Analyse der vorliegenden Daten nicht. Allerdings ist tendenziell ein niedrigerer Prozentsatz an intrahospitalen Todesfällen bei den Patienten der invasiven Therapiegruppe zu erkennen, d. h., 50 % der konservativen Gruppe verstarben während des stationären Aufenthaltes. Innerhalb der invasiven Gruppe waren es nur 23,8 %. Ähnliche Ergebnisse erbrachte die TACTICS-TIMI-18-Studie. Dort zeigten sich bei den konservativ behandelten Patienten häufiger Re-Infarkt und Tod innerhalb von 30 Tagen sowie innerhalb eines 6-Monats-Beobachtungszeitraumes.

5.5 Follow-up

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von zwölf Monaten verstarben weitere 18,1 % der Überlebenden. In der GRACE-Studie zeigte sich eine Rate von 15 % bei den 75- bis 84-Jährigen und eine Rate von 25 % bei den über 85-jährigen Patienten (Alexander KP 2007).

Neben dem Alter und den Komorbiditäten zeigte sich allerdings auch ein signifikanter Einfluss der Wahl der Initialtherapie auf den weiteren Verlauf. 75 % der Patienten, die konservativ behandelt wurden, überlebten die zwölf Monate nach Infarkt nicht. 50 % verstarben noch innerhalb des Krankenhausaufenthaltes. Bei den Patienten, die invasiv, d. h. mittels PCI oder Bypass-OP versorgt wurden, verstarben 23,9 % intrahospital. 14,9 % der Überlebenden verstarben innerhalb des 12-Monats-Follow-ups. Es gab eine geringere Anzahl an Todesfällen innerhalb der invasiv therapierten Patientengruppe ($p = 0,012$). Laut Tespili kann mit der PCI eine gute Reperfusion erreicht werden zudem zeigte sich eine niedrigere Mortalitätsrate als unter der konservativen Therapie (Tespili M et al. 2003). Bach beschreibt mehr Nutzen der invasiven Strategie bei älteren Patienten. Die Risikoreduktion für Tod und Re-Infarkt nimmt mit steigendem Alter weiter zu (Bach RG et al. 2004).

Einige Studien zum akuten Koronarsyndrom, speziell die zur instabilen Angina und zum NSTEMI (TIMI-IIIB-Studie und VANQWISH-Studie) konnten keinen Vorteil der invasiven Therapie gegenüber der konservativen Therapie aufzeigen. Bach erklärt sich dies allerdings aufgrund des Alters der Studien. Diese wurden in den 90er Jahren durchgeführt, als noch keine Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten zur Verfügung standen und die Stent-Implantation noch nicht so verbreitet war (Bach RG et al. 2004).

Einschränkend ist zu bemerken, dass die Gruppe der konservativ behandelten Patienten in der vorliegenden Untersuchung im Vergleich zu den invasiv behandelten Patienten sehr klein ist. Die gewonnenen Erkenntnisse sind daher nur bedingt verwertbar, da aufgrund der Inhomogenität keine Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleistet ist. Allerdings bestätigen die Ergebnisse bisherige Studienaussagen, dass auch ältere Patienten von einer Koronarangioplastie bei akutem Koronarsyndrom profitieren.

Ein Problem sind die Auswahlkriterien, die zur Entscheidung der Therapiestrategie führten. In die konservativ behandelte Gruppe wurden Patienten aufgenommen, deren Symptome seit mehr als 72 h bestanden, die eine Lebenserwartung unter einem Jahr hatten oder bei denen Kontraindikationen zur Durchführung einer Koronarangioplastie bestanden. Somit ist die Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patienten bereits schlechter als in der Vergleichsgruppe.

In einer Analyse der Daten beider Therapiegruppen ergaben sich ähnliche prozentuale Verteilungen bei den Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie. Ebenfalls gleichwertige Ergebnisse zeigten sich bezüglich der Häufigkeit einer Tumorerkrankung, einer vorliegenden Herzinsuffizienz Stadium NYHA III-IV, eines erhöhten TIMI-Risikoscores sowie einer Beatmungspflicht und einer notwendigen kardiopulmonalen Reanimation. Erheblich unterschieden sich die Therapiegruppen bezüglich der initial bestimmten Ejektionsfraktion und bezüglich des Vorliegens eines kardiogenen Schocks. Eine reduzierte EF von unter 40 Prozent und der kardiogene Schock hatten sich als mit dem kardialen Tod assoziierte Faktoren gezeigt. Beides trat in der konservativ behandelten Gruppe häufiger auf. Ein kardiogene Schock lag bei 41,6 % der konservativ behandelten Patienten und bei nur 25 % der invasiv therapierten Patienten vor. Des weiteren wurde der Allgemeinzustand aller konservativ behandelten Patienten als reduziert bis schlecht eingeschätzt. Bei den invasiv behandelten Personen waren es nur 65,5 %. Eine Gegenüberstellung dieser Daten wird in der folgenden Tabelle dargestellt. Eine Prüfung auf Signifikanz ist

aufgrund der ungleichen Patientenanzahl der beiden Gruppen statistisch nicht sinnvoll.

Zum besseren Vergleich zwischen invasiver und konservativer Therapie wäre ein anderer Studienaufbau zu nutzen. Dagegen sprechen aber ethische Gründe. Es ist nicht vertretbar, Patienten eine etablierte Therapie zu verwehren. Die Koronarangioplastie ist beim akuten Koronarsyndrom Therapie der Wahl.

Tabelle 13: Patientencharakteristika der beiden Therapiegruppen

Risikofaktoren				
	Konservative Therapie		Invasive Therapie	
	Absolute Häufigkeit	Prozent	Absolute Häufigkeit	Prozent
Arterieller Hypertonus	9	75	84	87
Hyperlipoproteinämie	4	33,3	37	38,5
Diabetes mellitus	5	41,6	42	43,7
pAVK	1	8,3	9	9
Komorbiditäten				
	Konservative Therapie		Invasive Therapie	
	Absolute Häufigkeit	Prozent	Absolute Häufigkeit	Prozent
Tumorerkrankung	1	8,3	7	7
Beatmung	3	25	27	28
Herzinsuffizienz NYHA III+IV	6	50	38	39,5
TIMI Risk-Score > 5P	10	83,2	88	91,6
Reanimation	1	8,3	7	7,2
Klinischer Status				
	Konservative Therapie		Invasive Therapie	
	Absolute Häufigkeit	Prozent	Absolute Häufigkeit	Prozent
EF < 40 %	3	25	16	16,6
EF > 40 %	2	16	57	59
Kardiogener Schock	5	41,6	24	25
Reduzierter AZ	8	66,6	42	43
Schlechter AZ	4	33,3	13	13,5

5.6 Ökonomische Daten

Die durchschnittlichen Liegezeiten der Patienten, die eine invasive Therapie erhielten, betrugen $8,7 \pm 0,9$ Tage. Bei Patienten, die konservativ behandelt wurden, betrug sie $5,7 \pm 1,1$ Tage. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Kostenanalyse der Daten von mehr als 11.000 Schweizer Patienten, die aufgrund eines akuten Myokardinfarktes behandelt wurden. Hier ergab sich eine Hospitalisationszeit von durchschnittlich 9,5 Tagen. Auch Grandjour beschrieb durchschnittliche Liegezeiten von 7,98 Tagen in Deutschland (Bramkamp M et al. 2007, Grandjour A et al. 2002).

Materialkosten in der invasiv behandelten Gruppe betrugen 1.002 ± 298 Euro. In der Schweizer Kostenanalyse betrugen die Kosten für eine PCI 1.548 Euro (Bramkamp M et al. 2007). Für Deutschland ergaben sich laut Grandjour Materialkosten der PCI von durchschnittlich 747 Euro plus weitere 353,47 Euro Personalkosten (Grandjour A et al. 2002). Es ergeben sich also insgesamt ähnliche Kosten. Die Gesamtkosten pro Patient in der vorliegenden Arbeit betrugen 7.979 ± 1.481 Euro (invasive Therapie) vs. 3.382 ± 569 Euro (konservative Therapie). Die Gesamtkosten für die Behandlung von Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom beliefen sich nach Grandjour für Deutschland auf nur 2.462 Euro (Grandjour A et al. 2002). Bramkamp hingegen beschreibt durchschnittliche Kosten von 12.000 Euro pro Patient (Bramkamp M et al. 2007). Die Schweizer Krankenhauskosten beliefen sich im Durchschnitt auf 6.906 Euro. Zusätzliche Kosten für den Aufenthalt auf der Intensivstation betrugen 4.150 Euro. Es zeigen sich also starke Unterschiede zwischen den einzelnen Kostenanalysen.

Die signifikant niedrigeren Gesamtkosten in der Gruppe der medikamentös therapierten Patienten sind einerseits durch niedrigere Materialkosten bedingt. Andererseits sind durch frühzeitigen Tod in der Gruppe der konservativ behandelten Patienten scheinbar niedrigere Liegezeiten und geringere Kosten entstanden. Die Rückerstattung durch die Kostenträger ist hingegen bei den invasiv therapierten Patienten deutlich höher gegenüber den konservativ therapierten Patienten (8.338 ± 1.468 Euro vs. 4.043 ± 571 Euro) wodurch sich ein vergleichbarer Gewinn für das Krankenhaus ergab. Es sind allerdings Einschränkungen bezüglich der vorliegenden Daten vorzunehmen, da die Patienten sowohl aus anderen Krankenhäusern kamen, also bereits eine Therapie erfolgt war, als auch teilweise zur Weiterbehandlung in andere Krankenhäuser oder Reha-Kliniken verlegt wurden, weshalb nicht immer eine Aufstellung der tatsächlichen Gesamtliegezeiten und Gesamtkosten möglich war.

6 Schlussfolgerung

Bisherige Studien zur Therapie des akuten Myokardinfarktes schlossen häufig Patienten über 75 Jahre aus oder zeigten einen deutlich niedrigeren Anteil an Patienten über 75 Jahre, als dies der Normalbevölkerung entspricht.

Ältere Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risikoprofil für intrahospitale Komplikationen nach einem Myokardinfarkt. Einmal aufgrund des Alters und auch aufgrund einer erhöhten Inzidenz von zusätzlichen Risikofaktoren. So lag bei den Patienten des untersuchten Kollektivs der Anteil der Patienten mit einem arteriellen Hypertonus bei 88 %. An einem Diabetes mellitus waren 44,4 % der Patienten erkrankt. Ebenso lag bei 38,9 % der untersuchten Personen eine Hyperlipoproteinämie vor. Diese Erkrankungen sind als die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung der koronaren Herzkrankheit bekannt.

In den höheren Altersklassen zeigten sich eine deutliche Abnahme des Anteils der Männer und eine Zunahme des Anteils an Frauen. Zum einen aufgrund der erhöhten Mortalität von Männern in jüngeren Jahren. Zum anderen aufgrund der bei Frauen in Deutschland in den letzten Jahren steigenden Prävalenz der bekannten Risikofaktoren, vor allem Hypertonie, Adipositas und Nikotinabusus (Wiesner G et al. 1999).

Ältere Patienten haben auch aufgrund eines gehäuftten Auftretens von Mehrgefäßerkrankungen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Bei 78,6 % lag eine Erkrankung von zwei oder mehr Gefäßen vor.

Neben den Risikofaktoren haben auch Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz Einfluss auf den Verlauf nach einem Myokardinfarkt. Veränderte Organfunktionen beeinflussen entscheidend den Heilungsprozess einer Erkrankung (Alexander KP et al. 2007). Wie in den amerikanischen Leitlinien zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms empfohlen wird, sind der Gesundheitszustand, die Komorbiditäten sowie der kognitive Status und die Lebenserwartung entscheidend für die Wahl der weiteren Therapie (Braunwald E et al. 2002). 26 Patienten (89,6 %) der noch während des Krankenhausaufenthaltes verstorbenen Patienten befanden sich in einem reduzierten oder schlechten Zustand bei der stationären Aufnahme. Aufgrund der sehr subjektiven und untersucherabhängigen Beurteilung des genauen Zustandes der Patienten ist es nicht möglich genaue und einheitliche Angaben zu machen, die eine weitere Risikoeinschätzung erleichtern würde.

Auch der TIMI-Risiko-Score zeigt bei den Patienten Schwächen, da bereits aufgrund des Alters eine minimale Punktezahl von 3 Punkten erreicht wurde. Als erhöhter Score wurde in der Literatur eine Anzahl von 5 Punkten beschrieben. Dies erreichten 90 % der untersuchten Patienten. Dies betätigt zwar die Annahme, dass Alter ein entscheidender Risikofaktor ist, allerdings wirft es Lücken zur weiteren Therapieentscheidung und Risikobeurteilung bei den älteren Patienten auf. Die Entwicklung eines gesonderten Punktesystems mit Einbeziehung von Komorbiditäten und Allgemeinzustand scheint daher sinnvoll.

Die Wahl der Therapie bei den untersuchten Patienten und das Follow-up bestätigen die bisherige Annahme, dass eine invasive Therapie auch bei älteren Patienten sinnvoll ist. Nur 12 Patienten (11,1 %) wurden einer konservativen Therapie zugeführt. Die Mehrzahl der Patienten (87 %) erhielt eine Koronarangiografie. Bei 3 Patienten fand eine Bypass-OP statt. Die invasiv behandelten Patienten zeigten bereits intrahospital den Trend zu weniger Todesfällen. Innerhalb der folgenden zwölf Beobachtungsmonate stellte sich hier eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate heraus. Trotz bzw. aufgrund des Hochrisikoprofils von Patienten über 75 Jahre zeigt sich also ein Vorteil der invasiven Therapie gegenüber der konservativen Therapie.

Ein kardialer Tod trat bei 26,9 % innerhalb der ersten 30 Tage auf. Weitere 18,1 % verstarben innerhalb des ersten Jahres an einer kardialen Erkrankung. Insgesamt zeigte sich bei den alten Patienten trotz optimaler Therapie eine hohe Mortalitätsrate.

Als wichtigste Prädiktoren für einen kardialen Tod innerhalb von zwölf Monaten nach dem Erstereignis stellten sich das Vorliegen eines kardiogenen Schocks, eine erniedrigte EF von unter 40 Prozent und eine Beatmungspflicht während des Klinikaufenthaltes heraus. Das Alter hingegen hatte keinen Einfluss auf den kardialen Tod.

Die invasiv behandelten Patienten verursachten höhere Kosten durch längere Verweildauern, vor allem auf der Intensivstation, und hohe Materialkosten. Nach Verrechnung der Kostenrückerstattung zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied bezüglich des Krankenhausprofits. Sowohl Liegezeiten als auch Kosten für die PCI entsprechen den durchschnittlichen Ergebnissen anderer Analysen. Weder ein erhöhtes Alter noch ökonomischen Gründen sollten daher Einfluss auf die Therapieentscheidung haben.

Literaturverzeichnis

Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR; for the GUSTO-IIb, GUSTO-III, PURSUIT, and PARAGON- A Investigators. 2002. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 106:974–980.

Alexander KP, Newby LK, Bhapkar MV, White HD, Hochman JS, Pfisterer ME, Moliterno DJ, Peterson ED, Van de Werf F, Armstrong PW, Califf RM; Symphony and 2nd Symphony Investigators. 2006. International variation in invasive care of the elderly with acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 27(13):1558-1564.

Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology. 2007. Acute Coronary Care in the Elderly, Part I: Non–ST-Segment–Elevation Acute Coronary Syndromes: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In Collaboration With the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*, 115(19):2549–2569.

Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology. 2007. Acute Coronary Care in the Elderly, Part II: ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In Collaboration With the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*, 115(19):2570–2589.

Amento EP, Ehsani N, Palmer H. 1991. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb*, 11:1223–1230.

Antman EM, Cohen M, McCabe C, Goodman SG, Murphy SA, Braunwald E. 2002. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up of TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J*, 23:308–314.

- Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmereur J, Braunwald E. 1999. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation*, 100:1602–1608.
- Antman EM, Mc Cabe CH, Gurfinkel EP. 1999. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction; Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation*, 100:1593–1601.
- Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L. 1998. A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions (FRESCO) trial. *J Am Coll Cardiol*, 31:1234–1239.
- Arner P, Hellstrom L, Wahrenberg H. 1990. Beta-adrenorezeptor expression in human fat cells from different regions. *J Clin Invest*, 86:1595–1600.
- Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. 1999. Singlebolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet*, 354:716–722.
- Assmann G, Cullen P, Evers T, Petzinna D, Schulte H. 2005. Importance of arterial pulse pressure as a predictor of coronary heart disease risk in PROCAM. *European Heart Journal*, 26:2120–2126.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. 2002. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*, 105 (3):310–315.
- Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. 1996. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk, The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*, 124(suppl.):11–20.

- Assmann G, Schulte H. 1992. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience), Prospective Cardiovascular Munster study. *Am J Cardiol*, 70:733–737.
- Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, DeLucca PT, Mahoney EM, Murphy SA, Braunwald E. 2004. The Effect of Routine, Early Invasive Management on Outcome for Elderly Patients with Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Ann Intern Med*, 141(3):186–195.
- Baenkler HW, Klingmüller D, Rudolf G. 2010. *KLB Innere Medizin*. Georg Thieme Verlag KG, 30–36.
- Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD. 2000. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2-diabetes in association with insulin resistance. *Circulation*, 101:1780–1784.
- Bell DS. 2000. Inflammation, insulin resistance, infection, diabetes, and atherosclerosis. *Endocr Pract*, 6:272–276.
- Benfante R, Hwang LJ, Masaki K. 1994. To what extent do cardiovascular risk factor values measured in elderly men represent their midlife values measured 25 years earlier? A preliminary report and commentary from the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol*, 140:206–216.
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. 1998. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults; The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*, 338 (23):1690–1692.
- Berger AK, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. 2000. Thrombolytic therapy in older patients. *J Am Coll Cardiol*, 36: 366–374.
- Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS. 1997. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction; The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. *Circulation*, 95: 2508–2516.

- Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. 2007. Coronary heart disease in patients with diabetes; Part I: Recent advances in prevention and non-invasive management. *J Am Coll Cardiol*, 49:631–642.
- Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. 2007. Coronary heart disease in patients with diabetes; Part II: Recent advances in coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*, 49:643–656.
- Bhakdi S. 2002. Immunopathogenesis of atherosclerosis: the mainz hypothesis. *Dtsch med Wochenschr*, 127(8):390–394.
- Blüher M, Paschke R. 2003. Visceral adipose tissue and metabolic syndrome. *Dtsch Med Wochenschr*, 128: 2319–2323.
- Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. 1999. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 100:2045–2048.
- Boersma E, Maas ACP, Deckers JW. 1996. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*, 348:771–775.
- Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, Akkerhuis KM, Harrington RA, Deckers JW, Armstrong PW, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. 2000. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: results from an international trial of 9461 patients. *Circulation*, 101:2557–2567.
- Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, Cattan S, Boullenger E, Machecourt J. 2002. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study; Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (CAPTIM) study group. *Lancet*, 360:825–829.
- Bossi I, Piccaluga E, Scatturin M, Corvaja N, Pasquetto G, Steffanon L, Oberhollenzer R, Colombo P, Bolognese L, Savonitto S. 2006. Percutaneous coronary interventions in elderly patients: clinical indications and adjunctive medical treatment; The Italian Drug Evaluation in Angioplasty (IDEA) study. *G Ital Cardiol*, 7(2):136–144.

- Bramkamp M, Radovanovic D, Erne P, Szucs TD. 2007. Determinants of costs and the length of stay in acute coronary syndromes: a real life analysis of more than 10,000 patients. *Cardiovasc Drugs Ther*, 21(5):389–398.
- Brändle M, Lehmann R. 2001. Epidemiologie, Diagnostik und Prophylaxe der Koronaren Herzkrankheit beim Diabetes mellitus Typ 2. *Schweiz Med Forum*, 21.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr; American College of Cardiology; American Heart Association; Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. 2002. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*, 40(7):1366–1374.
- Cadroy Y, Bossavy JP, Thalamas C, Sagnard I, Sakariassen K, Boneu B. 2000. Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans. *Circulation*, 101:2823–2828.
- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA for the TACTICS investigators. 2001. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*, 344:1879–1887.
- Christ G. 2008. Akutes Koronarsyndrom – Aktuelle globale Definition des Myokardinfarkts: was ist neu?. *Sonderbeilage Kardiologie universum Innere Medizin* 08/2008: 6–9.
- Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KA, Premmureur J, Bigonzi F. 1997. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease; Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med*, 337:447–452.

- Curfman G, Heinsimr JA, Lozner EC, Fung HL. 1983. Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris: a prospective randomized trial. *Circulation*, 67:276–282.
- Dart AM, Kingwell BA. 2001. Pulse pressure—a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*, 37:975–984.
- De Boer MJ, Suryapranata H, Hoorntje JC, Reiffers S, Liem AL, Miedema K, Hermens WT, van den Brand MJ, Zijlstra F. 1994. Limitation of infarct size and preservation of left ventricular function after primary coronary angioplasty compared with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation*, 90(2):753–761.
- De Gregorio J, Kobayashi Y, Albiero R, Reimers B, Di Mario C, Finci L, Colombo A. 1998. Coronary artery stenting in the elderly: short-term outcome and long-term angiographic and clinical follow-up. *JACC*, 32(3):577–583.
- De Servi S, Cavallini C, Dellavalle A, Santoro GM, Bonizzoni E, Marzocchi A, Politi A, Pesaresi A, Mariani M, Chierchia S; ROSAI-2 Investigators. 2004. Non-ST-elevation acute coronary syndrome in the elderly: treatment strategies and 30-day outcome. *American Heart Journal*, 147:830–836.
- De Vries CL, Feskens EJM, Coulander CL. 1993. Repeated measurements of serum cholesterol and blood pressure in relation to long-term incidence of myocardial infarction. *Cardiology*, 82:89–99.
- Dellborg M, Andersen K. 1997. Key factors in the identification of the high-risk patient with unstable coronary artery disease: clinical findings, resting 12-lead electrocardiogram, and continuous electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol*, 80:35E–39E.
- DeWood MA, Spores J, Notske R. 1980. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*, 303:897–902.
- Downs JR, Clearfield M, Weiss S. 1998. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study). *JAMA*, 279:1615–1622.

- Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP, Moscucci M, Saucedo J, Hosat S, Jiang X, Slater J, LeJemtel T, Hochman JS; SHOCK Investigators. 2003. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *Eur Heart J*, 24(9):828–837.
- Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA; GRACE Investigators. 2004. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*, 291:2727–2733.
- Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. 2000. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*, 355:1936–1942.
- Erbel R, Kneissl GD, Schweizer P, Lambertz HJ, Engberding R. 1997. Qualitätsleitlinien in der Echokardiographie: herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung, bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie. *Z Kardiol*, 86:387–403.
- European Study of Prevention of Infarct with Molsidomine (ESPRIM) Group. 1994. The ESPRIM trial: short-term treatment of acute myocardial infarction with molsidomine. *Lancet*, 344:91–97.
- Expert Panel on Detection and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 2001. Executive summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285:2486–2497.
- Fain JN, Madan AK, Hiler ML. 2004. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese humans. *Endocrinology*, 145:2273–2282.
- Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. 1994. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet*, 343:311–322.

- Flather MD, Yusuf S, Kober L. 2000. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure of left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients; ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*, 355:1575–1581.
- Fox KAA, Poole-Wilson PA, Henderson RA. 2002. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non- ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet*, 360:743–751.
- Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. 2001. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*, 103: 1245–1249.
- Frayn KN. 2000. Visceral fat and insulin resistance – causative or correlative?. *Br J Nutr*, 83:71–77.
- FRISC II investigators. 1999. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study; Fragmin and Fast Revascularisation during In- Stability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet*, 354:708–715.
- Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. 1994. Increased Expression of Matrix Metalloproteinases and Matrix Degrading Activity in Vulnerable Regions of Human Atherosclerotic Plaques. *J Clin Invest*, 94: 2493–2503.
- Gandjour A, Kleinschmit F, Lauterbach KW; INTERCARE International Investigators. 2002. International Comparison of Costs and Quality in Health Care: European comparison of costs and quality in the treatment of acute myocardial infarction (2000-2001). *Eur Heart J*, 23(11):858–868.
- GengYJ, Henderson LE, Levesque EB. 1997. Fas is expressed in human atherosclerotic intima and promotes apoptosis of cytokine-primed human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17:2200–2208.
- Gibson RS, Hansen JF, Messerli F, Schechtman KB, Boden WE. 2000. Long-term effects of diltiazem and verapamil on mortality and cardiac events in non-Q-wave acute myocardial infarction without pulmonary congestion: post hoc subset analysis of the multicenter diltiazem postinfarction trial and the second Danish verapamil infarction trial studies. *Am J Cardiol*, 86:275–279.

- Gimbrone MA, Topper JN. 1999. Biology of the vessel wall: endothelium. In: Chien KR, Hrsg. *Molecular Basis of Cardiovascular Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders, 331–348.
- Gimbrone MA. 1986. Endothelial dysfunction and the pathogenesis of atherosclerosis. In: Fidge NH, Nestel PJ, Hrsg. *Atherosclerosis VII: Proceedings of the 7th Int Symp on Atherosclerosis*. Amsterdam: Excerpta Medica, 367–369.
- Gitt AK, Schiele R, Zeymer U. 2003. Intensiv treatment of coronary heart disease in diabetic patients in practice: result of the MITRA study. *Acta Diabetol*, Suppl 2:2343–2347.
- Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS. 1991. Cardiogenic shock after acute myocardial infarction: incidence and mortality from a community-wide perspective, 1975 to 1988. *N Engl J Med*, 325:1117–1122.
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. 1977. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham study. *Am J Med*, 62:707–714.
- Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. 2003. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*, 163:2345–2353.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. 1994. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*, 343:1115–1122.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). 1986. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1:397–402.
- Halle M, Berg A, Keul J. 1999. Übergewicht als Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen und die mögliche Bedeutung als Promotor einer gesteigerten Entzündungsreaktion. *DMW*, 30:905–909.

- Halle M, Berg A, Northoff H, Keul J. 1998. Importance of TNF- α and leptin in obesity and insulin resistance: a hypothesis on the impact of physical exercise. *Exerc Immunol Rev*, 4:77–94.
- Hamm CW, Arntz HR, Bode C, Giannitsis E, Katus H, Levenson B, Nordt T, Neumann FJ, Tebbe U, Zahn R. 2004. Leitlinien akutes Koronarsyndrom (ACS). *Z Kardiologie*, 93:72–90.
- Hamm CW, Braunwald E. 2000. A classification of unstable angina revisited. *Circulation*, 102:118–122.
- Harman-Boehm I, Bluher M, Redel H. 2007. Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(6):2240–2247.
- Hauner H. 2010. Diabetesepidemie und Dunkelziffer. *Gesundheitsbericht Diabetes 2010*.
- Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Lamgenbrink L, White HD; PRISM Study Investigators. 1999. Troponin concentrations for risk stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban: Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet*, 354:1757–1762.
- Heggunje PS, Wade MJ, O'Rourke RA, Kleiger RE, Deedwania PC, Lavori PW, Bode WE. 2000. Early invasive versus ischaemia-guided strategies in the management of non-Q wave myocardial infarction patients with and without prior myocardial infarction: Results of Veterans Affairs Non-Q Wave Infarction Strategies In Hospital (VANQWISH) trial. *Eur Heart J*, 21(24):2014–2025.
- Held PYS, Furberg CD. 1989. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *Br Med J*, 299:1187–1192.
- Hellmer J, Marcus C, Sonnenfeld T. 1992. Mechanisms for differences in lipolysis between human fat cells from different regions. *J Clin Endocrinol Metab*, 75:15–20.
- Hennekens CH. 2002. Update on aspirin in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Am J Manag Care*, 22 (Suppl):691–700.

- Henney AM, Wakeley PR, Davies MJ 1991. Localization of stromelysin gene expression in atherosclerotic plaques by in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88:8154–8158.
- Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL; Occluded Artery Trial Investigators. 2006. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction: OAT study. *N Engl J Med*, 355(23): 2395–2407.
- Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, Becker RC, Cannon CP, DeFeo-Fraulini T, Thompson B, Steingart R, Knatterud G, Braunwald E; TIMI Investigators. 1997. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB (Thrombolysis in Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*, 30(1):141–148.
- Hölschermann H, Tillmanns H, Bode C. 2006. Pathophysiologie of acute coronary syndrom. *Hamostaseologie*, 26(2):99–103.
- International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. 1995. Randomised, doubleblind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. *Lancet*, 346: 329–336.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. 1988. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*, 2(8607):349–360.
- ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. 1992. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet*, 339(8796):753–770.
- ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. 1995. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*, 345:669–685.

- Jacob S, Leschke M. 2005. Neue Aspekte für den klinischen Alltag – Störungen des Glukosstoffwechsels und kardiovaskuläre Erkrankungen. *Klinikerzt*, 34;349–353.
- Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N. 2006. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*, 116:1784–1792.
- Kaplan K, Parker M, Przybylek J, Teagarden JR, Lesch M. 1983. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol*, 51:694–698.
- Karp I, Abrahamowicz M, Bartlett G, Pilote L. 2004. Updated Risk Factor Values and the Ability of the Multivariable Risk Score to Predict Coronary Heart Disease. *Am J Epidemiol*, 160:707–716.
- Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ. 1994. Smoking cessation and time course of decreased risks of coronary heart disease in middle-aged women. *Arch Intern Med*, 154:169–175.
- Keaney JF Jr. 2000. Atherosclerosis: from lesion formation to plaque activation and endothelial dysfunction. *Mol Aspects Med*, 21:99–166.
- Keil U. 1992. Rückgang der Mortalität an Herz-Kreislauf-Erkrankungen im süddeutschen Raum- Hängt dies mit Präventionsmaßnahmen zusammen? In: Krasemann EO, Hrsg. Prävention von Herz-Kreislauferkrankungen – Ein Irrweg? 7. Wedeler Gespräch zur Sozialmedizin. Wedel.
- Killip T, Kimball JT. 1967. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*, 20(4):457–464.
- Klötting N, Stumvoll M, Blüher M. 2007. Biologie des viszeralen Fetts. *Der Internist*, 2:126-133
- Kolodgie FD, Burke AP, Nakazawa G, Virmani R. 2007. Is pathologic intimal thickening the key to understanding early plaque progression in human atherosclerotic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27:986–989.
- Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, Farb A, Weber DK, Kutys R, Finn AV, Gold HK. 2004. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart*, 90:1385–1391.

- Kouraki K, Schneider S, Uebis R, Tebbe U, Klein HH, Janssens U, Zahn R, Senges J, Zeymer U. 2011. Characteristics and clinical outcome of 458 patients with acute myocardial infarction requiring mechanical ventilation: Results of the BEAT registry of the ALKK-study group. *Clin Res Cardiol*, 100(3):235–239.
- Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A. 2000. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*, 355 (9205):675–687.
- Law MR, Wald NJ, Thompson SG. 1994. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease?. *BMJ*, 308:367–372.
- Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S. 2001. Coronary atherosclerosis in Diabetes mellitus: a population based autopsy study. *J Am Coll Cardiol*, 37:1543–1550.
- Leon M, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE; Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. 1998. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med*, 339:1665–1671.
- Leschke M, Jacob S. 2007. Koronare Herzkrankheit und Diabetes mellitus. *Diabetologie*, 2;R57–R77.
- Libby P, Plutzky J. 2002. Diabetic macrovascular disease: the glucose paradox?. *Circulation*, 106(22):2760–2763.
- Libby P, Simon DI. 2001. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation*, 103:1718–1720.
- Libby P, Theroux P. 2005. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*, 111:3481–3488.
- Libby P. 2001. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 104:365–372.
- Libby P. 2001. What have we learned about the biology of atherosclerosis? The role of inflammation. *Am J Cardiol*, 88:3J–6J.

- Libby P. 2002. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420(6917):868–874.
- Löwel H, Engel S, Hörmann A, Gostomzyk J, Bolte HD, Keil U. 1999. Akuter Herzinfarkt und plötzlicher Herztod aus epidemiologischer Sicht. *Intensivmedizin*, 36:652–661.
- Löwel H, Lewin M, Keil U, Hörmann A, Bolte H-D, Willich S, Gostomzyk J. 1995. Zeitliche Trends von Herzinfarktmorbidität, - mortalität, 28-Tage-Letalität und medizinische Versorgung. *Z Kardiologie*, 84:596–605.
- Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. 1986. Paradoxical Vasoconstriction Induced by Acetylcholine in Atherosclerotic Coronary Arteries. *N Engl J Med*, 315:1046–1051.
- Luscinskas FW, Gimbrone MA Jr. 1996. Endothelial- dependent mechanisms in chronic inflammatory leukocyte recruitment. *Annu Rev Med*, 47:413–421.
- Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E, White H, Van de Werf F, Tognoni G; Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico II (GISSI-2) and The International Study Group. 1992. The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. *N Engl J Med*, 327:1–6.
- Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH. 1990. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*, 322:882–889.
- Marques-Vidal P, Ferrières J, Metzger MH, Cambou JP, Filipiak B, Löwel H, Keil U. 1997. Trends in coronary heart disease morbidity and mortality and acute coronary care and case fatality from 1985-1989 in southern Germany and south-western France. *Eur Heart J*, 18(5):816–821.
- Mehta RH, Sadiq I, Goldberg RJ, et al., for the GRACE Investigators. 2004. Effectiveness of primary percutaneous coronary intervention compared with that of thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 147:253-259.
- Meredith IA, Yeung AC, Weidinger FF. 1993. Role of impaired endothelium dependent vasodilation in ischemic manifestations of coronary artery disease. *Circulation*, 87 (Suppl V):V56–V66.

- Montague CT, O'Rahilly S. 2000. The perils of portliness causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes*, 49:883–888.
- Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF. 2000. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation*, 102:2180–2184.
- Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. 2000. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA*, 283:2686–2692.
- Morrow AD, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E. 2000. TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy. *Circulation*, 102(17):2031–2037.
- Morrow AD, Antman EM, Snapinn SM, McCabe CH, Theroux P, Braunwald E. 2002. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes: Application of the TIMI Risk Score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *European Heart Journal*, 23:223–229.
- Morrow AD, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLucca PT, Di-Battiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E. 2001. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA*, 286:2405–2412.
- Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P. 1990. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 16:349–356.
- Naghavi M, Libby P, Falk E. 2003. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*, 108:1664–1672.

- Nakashima Y, Fujii H, Sumiyoshi S, Wight TN, Sueishi K. 2007. Early human atherosclerosis: accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickenings followed by macrophage infiltration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27:1159–1165.
- Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Witztum JL, Palumbo G, Palinski W. 1997. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: intimal accumulation of LDL and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*, 100: 2680–2689.
- Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D' Armiento FP, Palin W. 1999. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of early lesions in children (FELIC) study. *Lancet*, 354(9186):1234–1241.
- Natali A, Vichi S, Landi P. 2000. Coronary atherosclerosis in type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia*, 43;632–641.
- Neuhaus KL, Feuerer W, Jeep-Tebbe S, Niederer W, Vogt A, Tebbe U. 1989. Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol*, 14:1566–1569.
- O'Rourke M. 1990. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension*, 15:339–347.
- Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. 1996. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina: A meta-analysis. *JAMA*, 276:811–815.
- Parodi O, Simonetti I, Michelassi C. 1986. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: A randomized, multiple crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol*, 57:899–906.
- Peeters A, Mamun AA, Willekens F, Bonneux L. 2002. A cardiovascular life history: A life course analysis of the original Framingham Heart Study cohort. *Eur Heart J*, 23:458–466.

- Pinkney JH, Stehouwer CD, Coppack SW, Yudkin JS. 1997. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes*, 46 (Suppl 2):9–13.
- Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Cushman M, Savage PJ, Levine D, O’Leary DH, Bryan RN, Anderson M, Lumley T. 2001. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med*, 161:1183–1192.
- Ray KK, Cannon CP. 2004. Pathological changes in acute coronary syndromes: the role of statin therapy in the modulation of inflammation, endothelial function and coagulation. *J Thromb Thrombol*, 18:89–101.
- Richardson M, Pitney MR, Gibbons F, Cope GD, Cumpston GN, Mews GC. 1994. Short and long-term results of coronary angioplasty in patients over 75 years. *Internal Medicine Journal*, 24(1):55–60.
- Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ascherio A, Spiegelman D, Colditz GA, Willett WC. 1995. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol*, 141:1117–1127.
- Rodriguez A, Bernardi V, Fernandez M. 1998. In-hospital and late results of coronary stents versus conventional balloon angioplasty in acute myocardial infarction (GRAMI trial). *Am J Cardiol*, 81:1286–1291.
- Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, Tiefenbrunn AJ, Kinkaid B, Shoultz DA, Frederick PD, Every N. 2000. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol*, 36(7):2056–2063.
- Rösen P, Du XL. 2000. Oxidative stress in diabetes: why does hyperglycaemia induce the formation of reactive oxygen species? In: Packer L, Rösen P, Tritschler HJ, King GL, Azzi A, Hrsg. *Antioxidants in diabetes management*. New York: Marcel Dekker, 17–32.
- Rösen P, Nawroth P, King GL, Tritschler HJ, Packer L. 2001. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications. *Diabetes/Metabolism Res*, 17:189–212.

- Rösen P. 2002. Endotheliale Dysfunktion: ein Synonym für funktionelle Atherosklerose. *J Kardiol*, 9(12):556-562
- Ross R, Glomset JA. 1976. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med*, 295: 369–377.
- Ross R, Glomset JA. 1976. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med*, 295: 420–425.
- Sans S, Kestelot H, Kromhout D. 1997. The burden of cardiovascular disease mortality in Europe: Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J*, 18:1231–1248.
- Santoro GM, Valenti R, Buonamici P, Cerisano G, Bolognese L, Antoniucci D, Fazzini PF. 1996. Comparison of outcome of primary PTCA for acute myocardial infarction in patients younger and older than 70 years of age. *G Ital Cardiol*, 26(10):1111–1122.
- Savonitto S, Granger CB, Ardissino D, Gardner L, Cavallini C, Galvani M, Ottani F, White HD, Armstrong PW, Ohman EM, Pieper KS, Califf RM, Topol EJ. 2002. The prognostic value of creatine kinase elevations extends across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 39:22–29.
- Schörning A, Kastrati A, Dirschinger J. 2000. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med*, 343: 385–391.
- Schörning A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. 1996. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronaryartery stents. *N Engl J Med*, 334:1084–1089.
- Schwartz PJ, Breithardt G, Howard AJ. 1999. The legal implications of medical guidelines – a Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 20:1152–1157.
- Sen CK, Packer L. 1996. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *FASEB J*, 10:709–720.

- Serruys PW, Simoons ML, Suryapranata H, Vermeer F, Wijns W, van den Brand M, Bar F, Zwaan C, Krauss XH, Remme WJ, Res J, Verheugt FWA, van Domburg R, Lubsen J, Hugenholtz PG. 1986. Preservation of global and regional left ventricular function after early thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 7:729-742.
- Silber S, Borggrefe M, Hasenfuß G, Falk V, Kastrati A, Weis M, Hamm CW. 2010. Kommentare zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI). *Kardiologe*, 4:84–92.
- Simionescu N, Simionescu M. 1992. Endothelial cell dysfunction. New York, Plenum Press.
- Simoons ML, Serruys PW, van den Brand M, Res J, Verheugt FWA, Krauss XH, Remme WJ, Bar F, de Zwaan C, van der Laarse, Vermeer F, Lubsen J. 1986. Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarct size and improved survival. *J Am Coll Cardiol*, 7:717-728.
- Smith NL RG, Psaty BM. 1998. Health outcomes associated with beta-blocker and diltiazem treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol*, 32:1305–1311.
- Sones M, Shirey E. 1962. Cine coronary arteriography. *Concepts Cardiovasc Dis*, 31:735–738.
- Spiegelman BM, Hotamisligil GS. 1993. Through thick and thin: wasting, obesity, and TNF alpha. *Cell*, 73:625–627.
- Spinler SA, Inverso SM, Cohen M. 2003. Safety and efficacy of unfractionated heparin in patients with severe renal impairment: analysis from ESSENCE and TIMI 11B studies. *Am Heart J*, 146:33–41.
- Statistisches Bundesamt Wiesbaden. 2006. Todesursachen in Deutschland. Fachserie 12, Reihe 4 – 2006.
- Statistisches Bundesamt Wiesbaden. 2009. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Gruppe ID, Pressestelle, Gruppe VIA, „Demografische Modellrechnungen“. Broschüre zur Pressekonferenz 2009.
- Statistisches Bundesamt Wiesbaden. 2009. Todesursachen in Deutschland. Fachserie 12, Reihe 4 – 2009.

- Steg PG, Bonnefoy E, Chaubaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, Leizorovicz A, Touboul P. 2003. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty. *Circulation*, 108:2851–2856.
- Steinberg D. 1995. Role of oxidized LDL and antioxidants in atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol*, 369:39–48.
- Stone GW, Grines CL, Cox DA. 2002. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 346:957–966.
- Stone GW, Moliterno DJ, Bertrand M, Neumann FJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Moses JW, Cohen DJ, Cohen EA, Cohen M, Wolski K, Di-Battiste PM, Topol EJ. 2002. Impact of clinical syndrome acuity on the differential response to 2 glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing coronary stenting. *Circulation*, 105:2347–2354.
- Strametz-Juranek J. 2009. Gender-Medizin: das Herz der Frau.
<http://www.meindfp.at/dynasite.cfm?dsmid=98496&dspaid=792006>
- Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E. 1999. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation*, 99: 2503–2509.
- Taylor AA. 2001. Pathophysiology of hypertension and endothelial dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 30: 983–997.
- Teasdale G, Jennett B. 1974. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *Lancet*, 2(7872):81–84.
- Telford AM WC. 1981. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet*, 1:1225–1228.
- Tespili M, Guagliumi G, Valsecchi O, Musumeci G, Vassileva A, Saino A, Scuri PM, Gavazzi A. 2003. In-hospital clinical outcome in elderly patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Ital Heart J*, 4(3):193–198.
- The GUSTO Investigators. 1993. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 329:673–682.

- The Multicenter Postinfarction Research Group. 1983. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 309:331–336.
- The RISC Group. 1990. RISC Study: Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet*, 336:827–830.
- Thérroux P, Taeymans Y, Morissette D. 1985. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol*, 5:717–722.
- Thérroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. 1993. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation*, 88:2045–2048.
- Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, Gerstenblith G, Oetgen WJ, Powe NR. 2000. Lack of benefit of intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation*, 101:2239–2246.
- Thompson SG, Pocock SJ. 1990. The variability of serum cholesterol measurements: implications for screening and monitoring. *J Clin Epidemiol*, 43:783–789.
- Thune JJ, Hoefsten DE, Lindholm MG, Mortensen LS, Andersen HR, Nielsen TT, Kober L, Kelbaek H; Danish Multicenter Randomized Study on Fibrinolytic Therapy Versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction (DANAMI)-2 Investigators. 2005. Simple risk stratification at admission to identify patients with reduced mortality from primary angioplasty. *Circulation*, 112(13):2017–2021.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. 2007. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*, 116:2634–2653.
- Till U, Hrsg. 1999. Pathophysiologie / Pathobiochemie systematisch. Erste Auflage. Bremen: UNI – MED, S 255–284.
- TIMI Study Group. 1985. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: Phase I findings. *N Engl J Med*, 312:932–936.

- Tornberg SA, Jacobson KFS, Eklund GA. 1988. Stability and validity of a single serum cholesterol measurement in a prospective cohort study. *Int J Epidemiol*, 17:797–803.
- Tsutsui H, Tuzcu EM. 2001. Regression of a Donor Atheroma after cardiac transplantation. *Circulation*, 104:2874.
- Van Buuren F, Mannebach H, Horstkotte D. 2005. Zwanzigster Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Z Kardiol*, 94:212–215.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2008. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 29:2909–2945.
- Van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. 1995. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*, 25:1286–1292.
- Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. 2004. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J*, 25:1197–1207.
- Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. 2006. Pathology of the Vulnerable Plaque. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(8) Suppl C.
- Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz S. 2000. Lessons From Sudden Coronary Death : A Comprehensive Morphological Classification Scheme for Atherosclerotic Lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20:1262–1275.
- Voet DJ, Voet JC. 2001. *Biochemistry*. Second Edition: Wiley & Son's, 694–704.
- Von Eckardstein, A. 2008. HDL- a difficult friend. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 5(3-4):e315–e324.

- Voudris VA, Skoularigis JS, Malakos JS, Kourgianides GC, Pavlides GS, Manginas AN, Kolovou GD, Cokkinos DV. 2002. Long-term clinical outcome of coronary artery stenting in elderly patients. *Coronary Artery Disease*, 13(6):323–329.
- Wajchenberg BL. 2000. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*, 21:697–738.
- Welsch U. 1997. Sobotta- Farbatlas der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen. Fünfte Auflage. München: Urban & Schwarzenberger, 128
- White H. 2000. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet*, 356:2028–2030.
- White HD, Barbash GI, Califf RM, Simes RJ, Granger CB, Weaver WD, Kleiman NS, Aylward PE, Gore JM, Vahanian A, Lee KL, Ross AM, Topol EJ. 1996. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy: results from the GUSTO-I trial: Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries Trial. *Circulation*, 94:1826–1833.
- Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, St'asek J, Formanek P; 'PRAGUE' Study Group Investigators. 2003. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J*, 24:94–104.
- Wiesner G, Grimm J, Bittner E. 1999. Zum Herzinfarktgeschehen in der Bundesrepublik Deutschland: Prävalenz, Inzidenz, Trend, Ost-West Vergleich. *Gesundheitswesen*, 61(2):72–78.
- Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. 1995. Weight, weight change, and coronary heart disease in women - risk within the 'normal weight range'. *JAMA*, 273:461–465.
- www.diabetis-deutschland.de:
<http://www.diabetes-deutschland.de/aktuellesituation.html>
- Yamamoto A. 1998. Mechanism of the production of small, dense Ldl in hypertriglyceridemia: role of cholesteryl ester transfer protein and hepatic triglyceride lipase. *Atherosclerosis*, 136: 28.

- Yusuf S, Lessem J, Jha O. 1993. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated controlled trials. *J Hypertens*, 11 (Suppl.):S61–S73.
- Yusuf S, Zaho F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 2001. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 345:494–502.
- Yusuf S. 2004. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*, 364.
- Zavaroni I, Ardigo D, Massironi P. 2002. Do coronary heart disease risk factors change over time?. *Metabolism*, 51:1022–1026.
- Zijlstra F, Patel A, Jones M, Grines CL, Ellis S, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons RJ, Ribeiro EE, Ribichini F, Granger C, Weaver WD, Simes RJ for the PCAT collaboration. 2002. Clinical characteristics and outcome of patients with early, intermediate and late presentation treated with primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 23:550-557.
- Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi M, Santoro L, Tognoni G. 1997. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation*, 96: 4239–4245.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bevölkerung in Deutschland nach Altersgruppen im Jahr 2008 und in einer Vorausberechnung für 2060 (Quelle: Statistisches Bundesamt 2009)	2
Abbildung 2: Alterspyramiden für Deutschland in den Jahren 1950 und 2008 sowie in einer Vorausberechnung für 2060 (Quelle: Statistisches Bundesamt 2009)	3
Abbildung 3: Aufbau des Endothels (Welsch U 1997)	14
Abbildung 4: Reperusionsstrategie bei Patienten mit STEMI (nach van de Werf F et al. 2008; modifiziert nach Silber S et al. 2010).....	22

Verzeichnis der Grafiken

Grafik 1:	Therapiegruppen	27
Grafik 2:	Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv in absoluter Häufigkeit	28
Grafik 3:	Häufigkeit der Risikofaktoren bei Frauen in absoluten Fallzahlen	35
Grafik 4:	Häufigkeit der Risikofaktoren bei Männern in absoluten Fallzahlen	35
Grafik 5:	Risikofaktoren in der Gruppe der 75 – 79-Jährigen in prozentualer Häufigkeit	37
Grafik 6:	Risikofaktoren in der Gruppe der 80 - 84-Jährigen in prozentualer Häufigkeit	38
Grafik 7:	Risikofaktoren in der Gruppe der über 85-Jährigen in prozentualer Häufigkeit	38
Grafik 8:	Geschlechtsverteilung innerhalb der drei Altersgruppen des Kollektivs in absoluten Zahlen	39
Grafik 9:	Initiale Ejektionsfraktion in absoluten Fallzahlen	41
Grafik 10:	Vorliegen eines Schocks bei Aufnahme in absoluten Fallzahlen	42
Grafik 11:	Glasgow Coma Scale des Patientenkollektivs bei Aufnahme	42
Grafik 12:	Initialtherapie für das Gesamtkollektiv in absoluter Häufigkeit	43
Grafik 13:	Behandlung in Abhängigkeit von der Altersgruppe in prozentualer Häufigkeit	44
Grafik 14:	Häufigkeit hochgradig erkrankter Gefäße nach Altersgruppen in prozentualer Häufigkeit.....	45
Grafik 15:	Anzahl der behandelten Läsionen in absoluten Fallzahlen	45
Grafik 16:	Häufigkeit hochgradig erkrankter Gefäße nach Geschlecht in absoluten Fallzahlen	46
Grafik 17:	Häufigkeit hochgradig erkrankter Gefäße abhängig vom Geschlecht im Boxplot.....	46
Grafik 18:	Häufigkeit der Punkteverteilung im TIMI-Risiko-Score in absoluten Fallzahlen	47
Grafik 19:	Intrahospitale Komplikationen nach Therapiegruppen in prozentualer Häufigkeit	49
Grafik 20:	Verordnete Thrombozytenaggregation.....	51
Grafik 21:	Dauer der empfohlenen Einnahme von Clopidogrel in absoluten Fallzahlen	52

Grafik 22:	Entlassungsmedikation nach Stoffklassen in prozentualer Häufigkeit	53
Grafik 23:	Follow-up nach Therapiegruppen in prozentualer Häufigkeit	55
Grafik 24:	Wichtige Endpunkte innerhalb des 12-Monats-Follow-ups nach Altersgruppen in absoluten Fallzahlen.....	55
Grafik 25:	Einflussfaktoren auf den kardialen Tod: reduzierte Ejektionsfraktion, Beatmungspflicht und kardialer Schock in prozentualer Häufigkeit ($p = 0,01$)	58
Grafik 26:	Tod in Abhängigkeit von der Therapiegruppe in prozentualer Häufigkeit ($p = 0,012$).....	59
Grafik 27:	Behandlungskosten in Abhängigkeit von der Therapiewahl	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv	28
Tabelle 2:	Altersverteilung im Patientenkollektiv	28
Tabelle 3:	Glasgow Coma Scale (Teasdale G und Jennett B 1974)	30
Tabelle 4:	Killip Klassifikation der Herzinsuffizienz bei akutem Myokardinfarkt (nach Killip T und Kimball JT 1967; modifiziert nach Baenkler et al. 2010)	32
Tabelle 5:	Verteilung von Risikofaktoren und Komorbiditäten nach Geschlecht	36
Tabelle 6:	Vorerkrankungen im Patientenkollektiv	40
Tabelle 7:	Häufigkeit der intrahospitalen MACE (major cardiac events)	48
Tabelle 8:	Komplikationen intrahospital im Patientenkollektiv	50
Tabelle 9:	Erfasste Endpunkte innerhalb des 12-Monats-Follow-ups	54
Tabelle 10:	Ökonomische Daten zum Krankenhausaufenthalt	56
Tabelle 11:	Einflussfaktoren auf den kardialen Tod in absoluten Fallzahlen und prozentualer Häufigkeit	57
Tabelle 12:	Altersverteilung der Register und Studien-Daten zum akuten ST-Hebungsinfarkt (modifiziert nach Alexander KP et al. 2007)	61
Tabelle 13:	Patientencharakteristika der beiden Therapiegruppen	70

Abkürzungsverzeichnis

ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
BMI	Body Mass Index
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
COPD	Chronic obstructive pulmonal disease
CT	Computertomogramm
DES	Drug eluting Stent
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ITS	Intensivstation
KHK	Koronare Herzkrankheit
NYHA	New York Heart Association Classification
PCI	Perkutane koronare Intervention
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
WHO	World Health Organization

Danksagung

Bei **Herrn PD. Dr. med. Tudor Constantin Pörner** möchte ich mich für die Möglichkeit zur Durchführung meiner Arbeit, seine vielen Ratschläge und die stets engagierte Betreuung herzlich bedanken.

Ebenso möchte ich **Frau Dr. Sylvia Otto**, den Mitarbeitern des Sekretariats der Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Jena sowie den Mitarbeitern des Archivs für die stets freundliche Hilfe bei allen Fragen zur Dokumentation und Organisation danken.

Für die Hilfsbereitschaft, Unterstützung und Mitarbeit bei der Erhebung der Daten möchte ich auch allen hausärztlichen Kollegen in Jena danken.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank **Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Fünfstück** für die Motivation und Unterstützung zur Fertigstellung der Arbeit.

Mein ganz großer Dank gilt meiner Familie, vor allem meinen Eltern und meinem Mann, für die Geduld, die Ratschläge, die stetige Motivation und Unterstützung, die wesentlich zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Vorname: **Claudia Theodora**
Nachname: **Werner, geb. Menzel**
Geboren am: **09.11.1980**
Geburtsort: **Jena**
Familienstand: **Verheiratet, 2 Kinder**

SCHULISCHE AUSBILDUNG

1987 – 1989	Grundschule Erich-Weinert	Jena DE
1989 – 1999	Adolf-Reichwein Oberschule/Gymnasium Abitur	Jena DE

AKADEMISCHE AUSBILDUNG

Seit Okt 1999	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg – Medizinische Fakultät Studienbeginn	Halle (Saale) DE
Sep 2001	Physikum	Halle (Saale) DE
Sep 2002	1. Staatsexamen	Halle (Saale) DE
Okt 2003 – Jul 2004	Università degli studi di Parma Auslandsjahr - Studienstipendium im Rahmen des Erasmusprogramms	Parma IT
Sep 2005	2. Staatsexamen	Halle (Saale) DE
Mai 2007	3. Staatsexamen	Halle (Saale) DE

PRAKTISCHES JAHR

Okt 2005 – Feb 2006	Berufsgenossenschaftliche Klinik Bergmannstrost Anästhesiologie und Intensivmedizin	Halle (Saale) DE
Mär 2006 – Jun 2006	Berufsgenossenschaftliche Klinik Bergmannstrost Chirurgie	Halle (Saale) DE
Dez 2006 – Mär 2007	Universitätsklinikum Jena Innere Medizin	Jena DE

FAMULATUREN

Feb 2003	Universitätsklinikum Halle-Kröllwitz Klinik für Innere Medizin , Hämatologie und Onkologie	Halle (Saale) DE
Mär 2004	Università degli studi di Parma Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe	Parma IT
Sep 2004	Praxis Frau Dipl.-Med. Vetter Dermatologin	Jena DE
Feb 2005	Praxis Frau Dr.med. Hintzsch Allgemeinmedizinerin	Halle (Saale) DE

DISSERTATION

Seit Okt 2007	„Optimale Behandlungsstrategien des akuten Koronarsyndroms bei Patienten über 75 Jahre“ Klinik für Innere Medizin I, Friedrich-Schiller Universität Jena
---------------	--

ÄRZTLICHE TÄTIGKEIT

Seit Apr 2008	Assistenzärztin in Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin Klinik für Innere Medizin I, Sophien- und Hufeland-Klinikum Weimar
---------------	---

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Person bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt hat: Herr PD Dr.med. Tudor Constantin Pörner, Innere Medizin I, Universitätsklinikum Jena

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 12.03.2012

Anhang

Ausdrucke der verwendeten Internetseiten auf den folgende fünf Seiten:

<http://www.diabetes-deutschland.de/aktuellesituation.html>

<http://www.meindfp.at/dynasite.cfm?dsmid=98496&dspaid=792006>

Die aktuelle Situation

Im Jahr 2007 hat die Internationale Diabetes-Föderation (International Diabetes Federation, IDF) neue Zahlen zur weltweiten Verbreitung des Diabetes präsentiert. Demzufolge leiden aktuell schätzungsweise 246 Millionen Menschen auf der Welt an der Zuckerkrankheit.

Damit ist die Zahl der Diabetes-Fälle in den letzten zwanzig Jahren um mehr als das Siebenfache angestiegen. Bis zum Jahr 2025 wird mit einer weiteren Erhöhung auf bis zu 350 Millionen Betroffene gerechnet.

Die Regionen mit den meisten Diabetes-Fällen pro Einwohnerzahl, bezogen auf die erwachsene Bevölkerung (Alter: 20-79 Jahre), sind:

- 1. **Nord-Amerika** mit einer Diabetes-Häufigkeit von **9,2%** und
- 2. **Europa** mit einer Diabetes-Häufigkeit von **8,4%**.

Weltweit wird die Diabetesrate unter Erwachsenen auf 7,3% geschätzt (Quelle: IDF 2007).

Bezogen auf die absoluten Zahlen leben mit 39 Millionen Erkrankten die meisten Diabetiker zur Zeit in China, gefolgt von Indien mit geschätzten 30 Millionen Fällen. Auf Platz 3 liegt die USA mit rund 21 Millionen Betroffenen. Die größte Zunahme an Diabeteserkrankungen wird zur Zeit in den Schwellen- und Entwicklungsländern beobachtet und betrifft vor allem den Typ 2 Diabetes. Auch die Zahl der Typ 1 Diabetiker erhöht sich leicht um etwa 3 Prozent pro Jahr.

Einige Fakten

- 1. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) sterben jährlich weltweit rund 3,2 Millionen Menschen an den Folgen einer Diabeteserkrankung.
- 2. Der Diabetes fordert mittlerweile genauso viele Opfer wie HIV bzw. AIDS. Alle 10 Sekunden kann ein Todesfall dem Diabetes zugeordnet werden.

Daten aus Deutschland

In Deutschland liegt die Zahl der bekannten Diabetesfälle derzeit bei etwa 6 Millionen Menschen, dies entspricht einer Diabetes-Häufigkeit von 7,3%. In der Gruppe der über 65-Jährigen sind bei uns schätzungsweise zwischen 16 und 23% von einer Diabeteserkrankung betroffen. Hinzu kommt die Zahl der bisher nicht bekannten Diabetiker (= Dunkelziffer), die bei Erwachsenen auf zirka 50% geschätzt wird. Dies würde bedeuten, dass es in Deutschland derzeit bereits weit über 10 Millionen Diabetes-Erkrankte gibt. Über die Hälfte aller Diabetiker sind über 65 Jahre alt.

Experten gehen davon aus, dass sich die Zahl der Diabetiker in den nächsten 10 Jahren noch einmal verdoppeln wird. Die erhebliche Zunahme der Erkrankungszahlen wird vor allem auf folgende Faktoren zurückgeführt:

- 1. Die drastische Zunahme von Übergewicht.
- 2. Der vermehrte Konsum von „Junk Food“ bzw. von Nahrungsmitteln mit geringem Nährwert („leere“ Kalorien) und hohem Fettanteil.
- 3. Immer weniger körperliche Bewegung. Laut Umfrage-Ergebnissen sind nur 13% der Deutschen mindestens viermal pro Woche eine halbe Stunde körperlich aktiv. Es gibt mittlerweile eine Vielzahl wissenschaftlicher Studien, die belegen, dass regelmäßige Bewegung das Risiko für Typ 2 Diabetes, Diabetes-Folgeerkrankungen und Herz-Kreislauf-Komplikationen deutlich senken kann.
- 4. Der allgemeine Anstieg der Lebenserwartung.

[📄 zurück zu Diabetes in Zahlen](#)

GENDER-MEDIZIN: DAS HERZ DER FRAU

Gender-Medizin mit Fokus auf die geschlechtsspezifischen Aspekte rückt in der Forschung zunehmend in den Mittelpunkt. So lassen sich in der Kardiologie bei Risikofaktoren, Symptomatik, Diagnostik und Therapie zahlreiche Unterschiede zwischen Frau und Mann feststellen.

Frauen sind sich viel zu wenig über ihre Gefährdung durch Herzerkrankungen bewusst. Entgegen der weit verbreiteten Meinung, dass Krebserkrankungen – vor allem Brustkrebs – im Vordergrund stehen würden, sind auch bei Frauen kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache in Europa und in den USA. Während die Inzidenz bei Männern, an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung zu sterben, sinkt, steigt diese bei Frauen an.

Das mangelnde „Herz-Bewusstsein“ der Frauen bedingt auch ein vermindertes Bewusstsein durch Lebensstiländerung (z.B. mehr Bewegung, mit dem Rauchen aufhören), und durch Behandlung von Risikofaktoren wie Kontrolle des Blutdrucks und der Blutfette dem Fortschreiten der Erkrankung vorzubeugen. Aber auch der Ärzteschaft sind geschlechtsspezifische Aspekte von Herz-Kreislauf-Erkrankungen – und damit wichtige Unterschiede im Entstehen und Fortschreiten der Atherosklerose, Unterschiede in der Symptomatik, unterschiedliche Aussagekraft von Untersuchungen und generell geschlechtsdifferenzierte Behandlungserfordernisse – viel zu wenig bekannt und bewusst.

In wissenschaftlichen Studien wurden bis vor kurzem geschlechtsspezifische Unterschiede komplett vernachlässigt und Ergebnisse aus Untersuchungen, in denen ausschließlich oder hauptsächlich Männer untersucht wurden, einfach auf Frauen übertragen. Mit fatalen Folgen! Als in den USA in den 1990er Jahren die antivirale HIV-Therapie eingeführt wurde, zeigte sich, dass Frauen doppelt so oft von Nebenwirkungen wie Leukopenie, Thrombopenie und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz betroffen waren als Männer. Die Ursache ist einfach, aber erschütternd: Die Dosis, die für Männer verträglich war, war den Frauen einfach zu hoch. Aus den neuesten Studien zeigte sich aber auch, dass es bei Herz- Kreislauf-Medikamenten, die bereits lange bekannt und am Markt sind, signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen gibt, die bedeutenden Einfluss auf die klinische Praxis haben.

Task Force Gender-Kardiologie

Zukünftig sind daher verstärkt Öffentlichkeitsarbeit mit entsprechender Aufklärung der Bevölkerung, Fortbildung der Ärzteschaft und gezielte wissenschaftliche Anstrengungen erforderlich. Die Österreichische Gesellschaft für Kardiologie ist sich der Wichtigkeit dieser Problematik bewusst. Es wurde daher kürzlich eine eigene Task Force „Gender-Kardiologie“ gegründet, die sich der Bearbeitung dieser Fragestellungen in Zusammenarbeit mit den bestehenden Arbeitsgruppen der Gesellschaft besonders annehmen soll.

Frauen, Hormone und die KHK

Generell sind Frauen bei der Erstmanifestation der koronaren Herzkrankheit im Vergleich zu Männern um ungefähr zehn Jahre älter, da Östrogene einen protektiven Effekt auf das arterielle Gefäßsystem und die Endothelfunktion haben. Nach dem 60. Lebensjahr – das heißt nach der Menopause – ist in der Regel der protektive Effekt der Östrogene nicht mehr gegeben, und Frauen haben dasselbe Risiko wie Männer, eine Herz-Kreislauf-Erkrankung zu bekommen. Frauen, die allerdings vor dem 60. Lebensjahr einen Myokardinfarkt erleiden, haben im Vergleich zu Männern ein höheres Mortalitätsrisiko. Warum, ist derzeit nicht geklärt.

Frauen, die vorzeitig, z.B. durch Tumore, in die Menopause kommen (<38. Lebensjahr), oder Frauen mit einem polyzystischen Ovarsyndrom (Dys-Amenorrhoe, erfolgloser Kinderwunsch, erhöhte Androgenspiegel) haben allerdings auch bei Fehlen anderer Risikofaktoren ein dreifach erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Herz-Kreislauf-Erkrankung. Das bedeutet besonders bei diesen Frauen Beratung in Hinblick auf einen gesunden Lebensstil und eine Kontrolle der Blutzucker- und Lipidwerte und des Blutdrucks.

Alte und neue Risikofaktoren

Diabetes mellitus ist ein bekannter kardiovaskulärer Risikofaktor. Dass es aber auch hier Unterschiede bei Frauen und Männern gibt, ist weniger bekannt. Männliche Diabetiker haben ein dreifaches Risiko, Diabetikerinnen ein achtfach erhöhtes Risiko, eine Herz-Kreislauf-Erkrankung zu bekommen. Auch hier gibt es derzeit keine wissenschaftlichen Daten, warum das so ist.

Auch im Bereich von Stress und seiner Bedeutung als kardiovaskulärer Risikofaktor gibt es zahlreiche geschlechtsspezifische Unterschiede. Frauen nehmen und verarbeiten Stress anders als Männer. Negativer Stress im Bereich des beruflichen Umfelds steigert bei Frauen das Risiko für einen Herzinfarkt um 69 Prozent, durch Stress im familiären Bereich wird bei Frauen das Risiko für einen Herzinfarkt sogar um 300 Prozent gesteigert.

Das höchste Risiko für die Entstehung einer Herz-Kreislauf-Erkrankung haben alleinerziehende Mütter mit niedrigem Einkommen. In den letzten drei Jahren haben sich durch Studien auch zahlreiche geschlechtsspezifische Aspekte in der Inzidenz, der Pathophysiologie und der Behandlung der arteriellen Hypertonie gezeigt.

In der Altersgruppe zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr ist der Anteil der hypertonen Männer überwiegend, und Untersuchungen haben gezeigt, dass in dieser Alterskohorte der Blutdruck bei Männern weniger behandelt und kontrolliert wird als bei Frauen. Ob dieses Phänomen bedingt ist durch die unterschiedliche Wahrnehmung von Gesundheit und Krankheit oder die unterschiedliche Compliance von Männern und Frauen, kann nicht gesagt werden. Mit dem Einsetzen der Menopause kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Blutdruckwerte bei den Frauen. Als eine mögliche Ursache kann das Absinken der endogenen Östrogene und der damit bedingte Abfall der körpereigenen Endorphine und damit vermehrt Stressanfälligkeit gesehen werden.

Auch konnte in Studien gezeigt werden, dass postmenopausale Frauen im Vergleich zu prämenopausalen Frauen eine kochsalzinduzierte Hypertonie entwickeln. Als neu entdeckter kardiovaskulärer Risikofaktor hat sich Migräne mit Aura herausgestellt. In der WISE-Study konnten Kurth et al. zeigen, dass herzgesunde Frauen mit Migräne mit Aura ein 2,4fach erhöhtes Schlaganfall- und ein 2,7fach erhöhtes Herzinfarktrisiko haben. Als mögliche Ursache werden endotheliale Funktionsstörungen und die vermehrte Produktion prothrombotischer Faktoren diskutiert.

Frauen mit Migräne ohne Aura hatten kein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Für Männer liegen vergleichbare Daten derzeit nicht vor. Für Männer gilt als neuer kardiovaskulärer Risikofaktor die erektile Dysfunktion. Bereits vor Jahren entdeckten Urologen den Zusammenhang zwischen erektilen Dysfunktionen und der arteriellen Hypertonie. Nun konnte aber nachgewiesen werden, dass die erektile Dysfunktion als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor für den Mann gilt.

Die Frau und ihre Symptomatik

Männer geben als typische Symptomatik ein präkordiales Druckgefühl, einen Vernichtungsschmerz, Dyspnoe und Angst an. Frauen hingegen berichten häufiger über Müdigkeit, Dyspnoe, diffuse Oberbauchschmerzen, eine Abnahme der Leistungsfähigkeit und geschwellene Knöchel.

Durch diese „unüblichen“ Symptome empfinden sich die Frauen selbst nicht als herzkrank, gehen deshalb vielleicht später zum Arzt oder zur Ärztin, und dies ist möglicherweise auch der Grund, weshalb Frauen eine durchschnittliche längere Wartezeit haben, in ein Krankenhaus zu kommen, als dies bei Männern der Fall ist (je nach Literaturangabe eine halbe bis eine Stunde). Frauen weisen daher auch häufiger übergangene Herzinfarkte auf: 48 Prozent der Frauen unter 65 Jahren im Vergleich zu 33 Prozent gleichaltriger Männer.

Unterschiedliche Medikamentenwirkung

Auch im Bereich der medikamentösen Therapie gibt es Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Der Hauptgrund dafür liegt in der Tatsache, dass in den vergangenen Jahrzehnten ausschließlich Männer in Studien untersucht und die Ergebnisse automatisch auf Frauen übertragen wurden.

Dabei wurde überhaupt nicht bedacht, dass die Aufnahme, die Verteilung und die Ausscheidung von Medikamenten vom Körperfett-Verteilungsmuster, den Hormonen, der Körperoberfläche und anderem abhängig sind und daher bei Frauen im Vergleich zu Männern unterschiedliche Wirkungen bei Medikamenten auftreten können.

- Digitalis ist eine seit langem etablierte Standardtherapie bei Vorhofflimmern und in der Behandlung der Herzinsuffizienz. Erst 2001 wurde diese Substanz auf eine mögliche unterschiedliche Wirkungsweise untersucht, und es konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Digitalis bei herzinsuffizienten Frauen mit einer deutlich erhöhten Mortalität im Vergleich zu Männern verbunden war.
- Acetylsalicylsäure ist eine Substanz, die sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention seit langem eingesetzt wird. In einer großen Primärpräventionsstudie, publiziert im „New England Journal of Medicine“ 2006, konnte nun gezeigt werden, dass bei Frauen unter 65 Jahren durch die Gabe von 100mg Acetylsalicylsäure pro Tag zwar das Auftreten eines Infarkts um 17 Prozent reduziert wurde, im Vergleich zu Männern aber kein Effekt in der Primärprävention eines Myokardinfarktes nachgewiesen werden konnte.
- Verschiedene Antihistaminika, Antiemetika, Antiarrhythmika (z.B. Sotalol) und Antibiotika können bei Frauen zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen und weisen daher ein erhöhtes Arrhythmierisiko auf. Hier wird eine östrogenspezifische Wirkung an Ionenkanälen und im Bereich der Cytochrome in der Leber diskutiert.
- Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer): In den Studien hat sich gezeigt, dass bei Frauen wesentlich häufiger Reizhusten als Nebenwirkung bei einer ACE-Hemmer-Therapie auftritt als bei Männern. Derzeit gibt es noch keine Erklärung dafür, warum das so ist.

Besonderheiten in der Diagnostik

- **Ergometrie:** Derzeit ist wenig bekannt, dass die Ergometrie – die als „Goldstandard“ der nicht invasiven kardiologischen Diagnostik angesehen werden kann – bei Frauen eine deutlich niedrigere Sensitivität und Spezifität aufweist als bei Männern. Handelt es sich bei der Frau noch dazu um eine Diabetikerin, sinkt die Sensitivität der Ergometrie auf unter 50 Prozent. Daher soll für die Abklärung von Diabetikerinnen die Myokardszintigraphie mit speziellen Tracern (Tecnium) kommen. Mögliche Ursachen für die eingeschränkte Aussagekraft der Ergometrie sind eine geringere Belastbarkeit aufgrund schwächerer Muskelkraft bei älteren Patientinnen (Frauen sind bei Auftreten der ersten Beschwerden durchschnittlich zehn Jahre älter als Männer) und falsch positive Befunde durch das Auftreten von Repolarisationsstörungen bei Frauen, wofür ein Digitalis-ähnlicher Effekt der Östrogene diskutiert wird.
- **Koronarangiographie:** Aufgrund des höheren Manifestationsalters der koronaren Herzkrankheit bei Frauen ist zum Zeitpunkt der invasiven Diagnostik die Erkrankung meist weiter fortgeschritten als bei Männern, das heißt, es finden sich häufiger Mehrgefäßerkrankungen mit eher diffusen Veränderungen im Bereich der Koronarien. Da Frauen aufgrund der kleineren Körper- und Herzgröße auch kleinere Durchmesser der Koronararterien aufweisen, kommt es häufiger zu Koronarspasmen, Dissektionen, spontanen Verschlüssen und technischen Schwierigkeiten während der Koronarangiographie. Auch periphere Komplikationen nach erfolgter Intervention (Hämatome, Pseudoaneurysmen, Gefäßverschlüsse) und die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention sind bei Frauen häufiger als bei Männern.
- Eine neu entdeckte Form der Atherosklerose, die scheinbar nur bei Frauen nachweisbar ist, wurde in den letzten Jahren beschrieben. Hierbei handelt es sich um eine exzentrische Verdickung des Endothels im gesamten Gefäßverlauf der Koronarien. In Rochester wurden junge Frauen unter 40 Jahren mit typischer Angina-pectoris-

Symptomatik und blanden Koronarien in der herkömmlichen Koronarangiographie mittels intravaskulärem Ultraschall untersucht, und es zeigte sich bei allen Patientinnen eine exzentrische Endothelverdickung in den Koronarien mit pathologischer Reaktion auf intrakoronare Gabe von Vasodilatoren. Dies mag auch der Grund sein, weshalb Frauen mit typischer Angina pectoris und in der konventionellen Angiographie beschriebenen blanden Koronarien im Vergleich zu Männern eine höhere Mortalität sechs Monate und ein Jahr nach dem Spitalsaufenthalt aufweisen.

Takotsubo-Syndrom trifft Frauen

Das Takotsubo-Syndrom ist eine erstmals 2001 beschriebene akut auftretende linksventrikuläre Pumpleistungsstörung, die fast ausschließlich bei Frauen (etwa 95 Prozent) nach einer starken psychischen oder emotionalen Stresssituation (Todesfall, aber auch bei positiven emotionalen Situationen) auftritt. Klinisch präsentieren sich Patientinnen als akuter Myokardinfarkt oder kardiogener Schock mit einer diffusen Pumpleistungsstörung, die das Territorium einer Koronararterie überschreitet. Weiters charakteristisch ist eine ballonartige Auftreibung des gesamten Apex bei Erhalt der basalen Kontraktion.

Die Koronarangiographie ist ohne Hinweis auf ein relevantes Strombahnhindernis. Ursachen scheinen Katecholamin-induzierte mikrovaskuläre Spasmen zu sein, die mit einer akuten diffusen Minderdurchblutung einhergehen. Diese Areale weisen dann wieder eine normale Perfusion auf, behalten aber für einen gewissen Zeitraum diese postischämische Dysfunktion und linksventrikuläre Pumpleistungseinschränkung. Behandelt wird je nach Ausprägung mit einer sehr guten Prognose.

Österreichische Gesellschaft für geschlechtsspezifische Medizin (ÖGGS)

Die ÖGGS wurde 2007 gegründet und stellt eine interdisziplinäre ärztliche Gesellschaft dar, die sich zur Aufgabe gemacht hat, biologische und soziale Unterschiede von Frauen und Männern zu untersuchen, geschlechtsspezifische Forschung zu unterstützen und durch Vorträge und Fortbildungsveranstaltungen im medizinischen Bereich aber auch im Rahmen von Laienvorträgen auf die unterschiedlichen Bedürfnisse von Frauen und Männern während des gesamten Lebenszyklus aufmerksam zu machen.

Die 3. Jahrestagung der ÖGGS wird mit unserem Kooperationspartner, der burgenländischen Ärztekammer am 09 und 10.04.2010 in Eisenstadt veranstaltet. Wie auch 2009 wird es auch 2010 wieder einen Abstractpreis für das beste Abstract geben. Informationen zur Abstracteinreichung unter www.gendermedizin.at

Univ.-Prof. Dr.ⁱⁿ Jeanette Strametz-Juranek
 Fachärztin für Innere Medizin & Kardiologie
 Klinische Abteilung für Kardiologie und Stabsstelle Gender Mainstreaming
 Medizinische Universität Wien

Update vom 15.6.2009